Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 50 del 2 marzo 1999 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 Filiale di Roma

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Martedì, 2 marzo 1999** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI VIA ARENULA 70 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO LIBRERIA DELLO STATO PIAZZA G. VERDI 10 00100 ROMA CENTRALINO 85081

N. 44

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 18 febbraio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Xenical». (Decreto n. 51/99).

DECRETO MINISTERIALE 18 febbraio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Coaprovel». (Decreto n. 52/99).

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 18 febbraio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Xenical». (Decreto n. 51/99).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/98/071/001 - XENICAL - 120 mg - capsula rigida - 21 capsule in blister - uso orale;
EU/1/98/071/002 - XENICAL - 120 mg - capsula rigida - 42 capsule in blister - uso orale;
EU/1/98/071/003 - XENICAL - 120 mg - capsula rigida - 84 capsule in blister - uso orale;
EU/1/98/071/004 - XENICAL - 120 mg - capsula rigida - 21 capsule in flaconi di vetro - uso orale;
EU/1/98/071/005 - XENICAL - 120 mg - capsula rigida - 42 capsule in flaconi di vetro - uso orale;
EU/1/98/071/006 - XENICAL - 120 mg - capsula rigida - 84 capsule in flaconi di vetro - uso orale.

Titolare A.I.C. Roche Registration Ltd - 40 Broadwater Road - Welwyn Garden City - Hertfordshire AL7 3AY - UK.

IL DIRIGENTE GENERALE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 29 luglio 1998, n C(98) 2372 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «XENICAL orlistat» notificata alla Repubblica italiana il 31 luglio 1998 e pervenuta a questa amministrazione il 9 settembre 1998;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lett. *H*) della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda con la quale la ditta ha chiesto la classificazione;

Visto l'art. 1, comma 41 della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 9-10 febbraio 1999 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica in classe *C* la specialità medicinale XENICAL;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «XENICAL orlistat» debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «XENICAL orlistat» nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

XENICAL - 120 mg - capsula rigida - 21 capsule in blister - uso orale n. 034195014/E (in base 10) 10MKL6 (in base 32);

XENICAL - 120 mg - capsula rigida - 42 capsule in blister - uso orale n. 034195026/E (in base 10) 10MKLL (in base 32);

XENICAL - 120 mg - capsula rigida - 84 capsule in blister - uso orale n. 034195038/E (in base 10) 10MKLY (in base 32);

XENICAL - 120 mg - capsula rigida - 21 capsule in flaconi di vetro - uso orale n. 034195040/E (in base 10) 10MKM0 (in base 32);

XENICAL - 120 mg - capsula rigida - 42 capsule in flaconi di vetro - uso orale n. 034195053/E (in base 10) 10MKMF (in base 32);

XENICAL - 120 mg - capsula rigida - 84 capsule in flaconi di vetro - uso orale n. 034195065/E (in base 10) 10MKMT (in base 32).

Titolare A.I.C.. Roche Registration Ltd - 40 Broadwater Road - Welwyn Garden City - Hertfordshire AL7 3AY - UK.

Art. 2.

La specialità medicinale XENICAL è classificata in classe C.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Roche Registration Ltd - 40 Broadwater Road - Welwyn Garden City - Hertfordshire AL7 3AY - UK.

Roma, 18 febbraio 1999

Il Dirigente generale: MARTINI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XENICAL 120 mg capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 120 mg di orlistat.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.
Testa e corpo della capsula di colore turchese con impresso "ROCHE XENICAL 120"

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

XENICAL è indicato in associazione ad una dieta moderatamente ipocalorica per il trattamento di pazienti obesi con indice di massa corporea (BMI) $\geq$ 30 kg/m^2, o di pazienti in sovrappeso (BMI $\geq$ 28 kg/m^2) con fattori di rischio associati.

Il trattamento con orlistat deve essere instaurato soltanto quando la sola dieta abbia precedentemente prodotto una perdita di peso di almeno 2,5 kg in un periodo di 4 settimane consecutive. Il trattamento con orlistat deve essere interrotto dopo 12 settimane qualora il paziente non sia stato in grado di perdere almeno il 5% del peso registrato all'inizio della terapia con il farmaco.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti
Il dosaggio raccomandato di orlistat è di una capsula da 120 mg che deve essere assunta immediatamente prima, durante o fino ad un'ora dopo ogni pasto principale. Se un pasto viene saltato o non contiene grassi, l'assunzione di orlistat deve essere omessa.

Il paziente deve seguire una dieta bilanciata dal punto di vista nutrizionale, moderatamente ipocalorica, contenente circa il 30 % di calorie derivante da grassi. Si raccomanda che la dieta sia ricca di frutta e verdura. L'assunzione giornaliera di grassi, carboidrati e proteine deve essere distribuita nei tre pasti principali.

Dosi di orlistat superiori a 120 mg tre volte al giorno non si sono dimostrate maggiormente efficaci.
L'effetto di orlistat dà luogo ad un aumento dei grassi fecali già da 24 a 48 ore dopo la somministrazione. Dopo l'interruzione del trattamento, il contenuto di grassi nelle feci ritorna generalmente ai livelli pre-trattamento entro 48-72 ore.

Non sono disponibili dati clinici di tollerabilità ed efficacia per un periodo di trattamento oltre due anni, pertanto la terapia con orlistat non deve essere prolungata oltre 2 anni.

Gruppi particolari di pazienti
Non è stato studiato l'effetto di orlistat in pazienti con ridotta funzionalità epatica e/o renale, pazienti in età pediatrica e anziani. Non è previsto l'utilizzo di orlistat nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Sindrome da malassorbimento cronico.
- Colestasi
- Allattamento.
- Ipersensibilità nota ad orlistat o ad uno qualsiasi dei componenti del farmaco.

L'assunzione di orlistat non è raccomandata in gravidanza.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Negli studi clinici effettuati, la diminuzione del peso corporeo da terapia con orlistat è stata inferiore in pazienti diabetici di tipo II rispetto a pazienti non diabetici. Durante l'assunzione di orlistat il trattamento con farmaci antidiabetici potrebbe richiedere un attento controllo.

La terapia con orlistat può potenzialmente modificare l'assorbimento delle vitamine liposolubili (A, D, E, K). Negli studi clinici i livelli plasmatici delle vitamine A, D, E e K, e del beta-carotene si sono mantenuti nel range di normalità in un'ampia maggioranza di pazienti sottoposti a terapia con orlistat fino a due anni. Al fine di assicurare un adeguato apporto nutrizionale, ai pazienti che si attengono ad una dieta per il controllo del peso deve essere consigliata un'abbondante assunzione di frutta e verdura, e può essere presa in considerazione una integrazione multivitaminica. Nel caso in cui sia raccomandata l'assunzione di un integratore multivitaminico esso deve essere assunto almeno due ore dopo la somministrazione di orlistat o prima di coricarsi.

Si deve consigliare ai pazienti di osservare le raccomandazioni dietetiche ricevute (vedere sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). La possibilità del verificarsi di effetti gastrointestinali (vedere sezione 4.8 Effetti indesiderati) può aumentare se orlistat viene assunto con una dieta ricca di grassi (p.e. in una dieta di 2000 kcal al giorno, un apporto superiore al 30% di calorie derivante dai grassi equivale ad oltre 67 g di grassi). L'apporto giornaliero di grassi deve essere distribuito nei tre pasti principali. Se orlistat viene assunto con un pasto molto ricco di grassi, la probabilità che si manifestino effetti indesiderati gastrointestinali può aumentare.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

La somministrazione concomitante di orlistat con fibrati, acarbose, biguanidi o farmaci anoressizzanti non è raccomandata in quanto non sono disponibili studi di interazione farmacocinetica. Qualora warfarin o altri farmaci anticoagulanti (ad alti dosaggi e per trattamenti a lungo termine) siano somministrati in combinazione con orlistat, devono essere tenuti sotto controllo i valori dell'International Normalized Ratio (INR).
Non sono state osservate interazioni con la digossina, fenitoina, anticoncezionali orali, nifedipina GTS, nifedipina a lento rilascio o alcool.

Con pravastatina.
Qualora orlistat venga somministrato a pazienti che stanno assumendo pravastatina, vi è un aumento del rischio (dose correlato) di effetti indesiderati da pravastatina, inclusa rabdomiolisi, dovuti ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di pravastatina. Può essere necessario l'aggiustamento della dose di pravastatina.

Con vitamine e beta-carotene.
Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di un diminuito assorbimento di vitamina D, E e beta-carotene (vedere sezione 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego)

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

In studi riproduttivi nell'animale non è stato osservato alcun effetto teratogeno. In assenza di effetto teratogeno nell'animale non è prevista la comparsa di malformazioni nell'uomo. Attualmente sono

stati riconosciuti responsabili di malformazioni nell'uomo farmaci teratogeni negli animali per i quali sono stati effettuati studi appropriati in due specie.
Al momento non sono disponibili dati in donne gravide sufficienti da permettere di valutare se orlistat possa potenzialmente causare malformazioni fetali o tossicità fetale. Pertanto la somministrazione di orlistat non è raccomandata in gravidanza.

Dal momento che non è noto se orlistat sia escreto nel latte materno, orlistat è controindicato in corso di allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non sono stati riportati effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati di orlistat sono prevalentemente di tipo gastrointestinale. Gli eventi comunemente osservati durante il primo anno di trattamento sono stati la perdita di piccole quantità di materiale oleoso dal retto (27% dei pazienti), flatulenza con emissione di feci (24% dei pazienti), stimolo impellente alla defecazione (22% dei pazienti), feci di aspetto grasso/oleoso (20% dei pazienti), evacuazione oleosa (12% dei pazienti), aumento della frequenza dell'alvo (11% dei pazienti) e incontinenza fecale (8% dei pazienti). L'incidenza di effetti indesiderati è diminuita con l'uso prolungato di orlistat.
Altri eventi indesiderati riscontrati in corso di trattamento che si sono verificati con una frequenza > 2 % e con una incidenza ≥ 1 % rispetto al placebo sono stati:
Apparato gastrointestinale: disturbi/dolenzie addominali, flatulenza, feci liquide, feci non formate, disturbi/dolenzie rettali, alterazioni dentarie, alterazioni gengivali.
Apparato respiratorio: infezioni respiratorie del tratto superiore, infezioni respiratorie del tratto inferiore.
Capacità di resistenza: influenza.
Sistema nervoso centrale: cefalea.
Disturbi dell'apparato riproduttivo: irregolarità mestruale.
Disturbi psichiatrici: ansia.
Disturbi generali dell'organismo: affaticamento.
Disturbi dell'apparato urinario: infezioni del tratto urinario.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con orlistat. Sono state studiate dosi singole di 800 mg di orlistat e dosi multiple fino a 400 mg tre volte al giorno per 15 giorni in soggetti normopeso e obesi senza la comparsa di effetti indesiderati significativi. Inoltre dosi fino a 240 mg tre volte al giorno sono state somministrate a pazienti obesi per 6 mesi.

Nel caso si dovesse verificare un sovradosaggio significativo di orlistat, si raccomanda di tenere il paziente sotto osservazione per 24 ore. Sulla base degli studi clinici e di quelli sull'animale, tutti gli effetti sistemici attribuibili alle proprietà di inibizione delle lipasi da parte di orlistat dovrebbero essere rapidamente reversibili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaco contro l'obesità, codice ATC A08A B01.

Orlistat è un inibitore potente, specifico e ad azione prolungata delle lipasi gastrointestinali. Esercita la sua attività nel lume dello stomaco e dell'intestino tenue formando un legame covalente con il sito

attivo della serina delle lipasi gastriche e pancreatiche. L'enzima inattivato non è pertanto disponibile per idrolizzare ad acidi grassi liberi assorbibili e monogliceridi i grassi assunti con la dieta sotto forma di trigliceridi.

L'insieme dei dati derivanti da cinque studi clinici della durata di due anni hanno mostrato che, dopo un anno di trattamento in associazione ad una dieta ipocalorica, la percentuale dei pazienti che hanno perso il 10% o più del loro peso è stata del 20% nei pazienti che assumevano orlistat rispetto all'8%

dei pazienti che assumevano placebo. La differenza in perdita di peso tra il farmaco e il placebo è stata mediamente di -3,2 Kg. Nei pazienti con diabete di tipo II la percentuale di di soggetti che ha risposto alla terapia (≥ 10% di perdita di peso) è stata del 9% con orlistat rispetto al 4% con plecebo. In questi pazienti la differenza in perdita di peso è stata mediamente di -2,1 Kg con il farmaco rispetto al placebo.

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento:
Studi in volontari normopeso ed obesi hanno dimostrato che l'assorbimento di orlistat è minimo. Otto ore dopo la somministrazione orale di orlistat le concentrazioni plasmatiche di orlistat immodificato non sono state misurabili (< 5 ng/ml).

In generale, ai dosaggi terapeutici, il riscontro di orlistat immodificato nel plasma è stato occasionale ed in concentrazioni estremamente ridotte (< 10 ng/ml o 0,02 µmol), senza evidenza di accumulo, coerentemente con un assorbimento minimo.

Distribuzione:
Il volume di distribuzione non può essere determinato poiché il farmaco viene assorbito in misura minima e non ha una farmacocinetica sistemica definita. *In vitro* orlistat è legato per oltre il 99% alle proteine plasmatiche (le principali proteine di legame sono le lipoproteine e l'albumina). Orlistat si distribuisce in misura irrilevante negli eritrociti.

Metabolismo:
Sulla base dei risultati nell'animale, è probabile che orlistat venga metabolizzato prevalentemente all'interno della parete gastrointestinale. In uno studio su pazienti obesi, due metaboliti principali, M1 (anello lattonico a 4 atomi idrolizzato) e M3 (M1 privo del gruppo N-formil leucina), determinano circa il 42% della concentrazione totale plasmatica, relativa alla minima frazione della dose che viene assorbita a livello sistemico.

M1 ed M3 presentano un anello beta-lattamico aperto ed un'attività di inibizione delle lipasi estremamente debole (rispettivamente 1000 e 2500 volte inferiore all'orlistat). In considerazione di questa ridotta capacità di inibizione e dei ridotti livelli plasmatici ai dosaggi terapeutici (in media rispettivamente 26 ng/ml e 108 ng/ml), si ritiene che questi metaboliti non abbiano attività farmacologica valutabile.

Eliminazione:
Studi in soggetti normopeso ed obesi hanno dimostrato che l'escrezione nelle feci di farmaco non assorbito è la principale via di eliminazione. Circa il 97% della dose somministrata è risultato escreto nelle feci e l'83% di essa sotto forma di orlistat immodificato.

L'escrezione cumulativa renale di tutti i composti correlati ad orlistat è risultata inferiore al 2% della dose somministrata. Il periodo necessario per raggiungere l'escrezione completa (fecale più urinaria) è stato di 3-5 giorni. L'eliminazione di orlistat sembra essere simile nei volontari normopeso ed obesi. Orlistat, M1 ed M3 sono tutti soggetti ad escrezione biliare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità, di potenziale carcinogeno e tossicità riproduttiva, i dati preclinici non indicano un rischio particolare per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule:
Cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, povidone, sodio laurilsolfato e talco.

Opercoli delle capsule:
Gelatina, indigotina (E132), titanio biossido (E171) e inchiostro da stampa per uso alimentare.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di stabilità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Blister: conservare a temperatura inferiore a 25° C e tenere in luogo asciutto.
Flaconi di vetro con essiccante: conservare a temperatura inferiore a 30° C e tenere in luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister in PVC/PE/PVDC e flaconi di vetro con essiccante contenenti 21, 42 e 84 capsule rigide.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire
AL7 3AY
Regno Unito

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DELL'IMPORTAZIONE E DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile dell'importazione e del rilascio dei lotti di fabbricazione nello Spazio economico europeo

Hoffman-La Roche AG, Emil-Barell-Strasse 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germania.
Autorizzazione alla produzione rilasciata il 16 agosto 1996 dal Regierungspräsidium di Friburgo, Germania.

B CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

TESTO DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO PER XENICAL 120 MG (CONFEZIONI IN BLISTER DA 21 CAPSULE)

Xenical 120 mg capsule rigide.
Orlistat

21 capsule

Ogni capsula contiene orlistat 120 mg.
Inoltre contiene cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, sodio laurilsolfato, i coloranti E132 (indigotina) e E171 (titanio biossido) ed altri costituenti.

Uso orale

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini

Conservare a temperatura inferiore a 25°C e in luogo asciutto

Scadenza: mese/anno

Roche Registration Limited., 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Regno Unito

EU/.../...

Lotto n.:

Medicinale soggetto a prescrizione medica

TESTO DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO PER XENICAL 120 MG (CONFEZIONI IN BLISTER DA 42 CAPSULE)

Xenical 120 mg capsule rigide.
Orlistat

42 capsule

Ogni capsula contiene orlistat 120 mg.
Inoltre contiene cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, sodio laurilsolfato, i coloranti E132 (indigotina) e E171 (titanio biossido) ed altri costituenti.

Uso orale

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini

Conservare a temperatura inferiore a 25°C e in luogo asciutto

Scadenza: mese/anno

Roche Registration Limited., 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Regno Unito

EU/.../...

Lotto n.:

Medicinale soggetto a prescrizione medica

TESTO DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO PER XENICAL 120 MG (CONFEZIONI IN BLISTER DA 84 CAPSULE)

Xenical 120 mg capsule rigide
Orlistat

84 capsule

Ogni capsula contiene orlistat 120 mg.
Inoltre contiene cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, sodio laurilsolfato, i coloranti E132 (indigotina) e E171 (titanio biossido) ed altri costituenti.

Uso orale

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini

Conservare a temperatura inferiore a 25°C e in luogo asciutto

Scadenza: mese/anno

Roche Registration Limited., 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Regno Unito

EU/.../...

Lotto n.:

Medicinale soggetto a prescrizione medica

TESTO DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SULL'ETICHETTA DEL FLACONE PER XENICAL 120 MG (CONFEZIONI IN FLACONI DA 21 CAPSULE)

Xenical 120 mg capsule rigide
Orlistat

21 capsule

Ogni capsula contiene orlistat 120 mg. Inoltre contiene cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, sodio laurilsolfato, i coloranti E132 (indigotina) e E171 (titanio biossido) ed altri costituenti.

Uso orale

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini

Conservare a temperatura inferiore a 30°C e in luogo asciutto

Scadenza: mese/anno

Roche Registration Limited., 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Regno Unito

EU/.../...

Lotto n.:

Medicinale soggetto a prescrizione medica

TESTO DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SULL'ETICHETTA DEL FLACONE PER XENICAL 120 MG (CONFEZIONI IN FLACONI DA 42 CAPSULE)

Xenical 120 mg capsule rigide
Orlistat

42 capsule

Ogni capsula contiene orlistat 120 mg. Inoltre contiene cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, sodio laurilsolfato, i coloranti E132 (indigotina) e E171 (titanio biossido) ed altri costituenti.

Uso orale

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini

Conservare a temperatura inferiore a 30°C e in luogo asciutto

Scadenza: mese/anno

Roche Registration Limited., 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Regno Unito

EU/.../...

Lotto n.:

Medicinale soggetto a prescrizione medica

TESTO DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SULL'ETICHETTA DEL FLACONE PER XENICAL 120 MG (CONFEZIONI IN FLACONI DA 84 CAPSULE)

Xenical 120 mg capsule rigide
Orlistat

84 capsule

Ogni capsula contiene orlistat 120 mg.
Inoltre contiene cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, sodio laurilsolfato, i coloranti E132 (indigotina) e E171 (titanio biossido) ed altri costituenti.

Uso orale

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini

Conservare a temperatura inferiore a 30°C e in luogo asciutto

Scadenza: mese/anno

Roche Registration Limited., 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Regno Unito

EU/.../...

Lotto n.:

Medicinale soggetto a prescrizione medica

TESTO DA APPORRE SUL BLISTER PER XENICAL

Xenical 120 mg capsule
Orlistat

Roche Registration Limited

Lotto n.:

Scadenza: mese/anno

B - FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo per il paziente

Per favore legga attentamente questo foglio perché contiene importanti informazioni che la riguardano. Se desidera avere ulteriori informazioni sul prodotto, o se ha bisogno di chiarimenti su qualche particolare aspetto riportato in questo foglio illustrativo, può rivolgersi al suo medico curante o al farmacista.

Nome della specialità
XENICAL 120 mg capsule rigide.
(Orlistat)

Composizione
Una capsula di XENICAL contiene 120 mg del principio attivo orlistat. La capsula contiene inoltre come eccipienti aggiuntivi cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, povidone, sodio laurilsolfato e talco. La capsula è costituita da gelatina, indigotina (E 132) e titanio biossido (E171) e inchiostro da stampa per uso alimentare.

Forma farmaceutica e contenuto
XENICAL è disponibile in capsule rigide confezionate in blister ed in flaconi di vetro contenenti 21, 42 e 84 capsule.

Tipo di medicina
Categoria farmacoterapeutica: Farmaco contro l'obesità.

XENICAL è un farmaco anti-obesità. Non le toglie l'appetito.
E' un inibitore potente, specifico e ad azione prolungata delle lipasi gastrointestinali L'enzima inattivato non è pertanto disponibile per idrolizzare i grassi assunti con la dieta e ciò consente a circa il 30% dei grassi ingeriti durante il pasto di passare attraverso l'intestino senza essere digerito. L'organismo pertanto non può utilizzare questi grassi alimentari come fonte di energia e trasformarli in tessuto grasso. Ciò la aiuterà a ridurre il suo peso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Regno Unito

Produttore

Hoffmann-La Roche AG, Postfach 1270, 79630 Grenzach-Wyhlen, Germania.

Quando deve essere usato XENICAL?
XENICAL è indicato per il trattamento dell'obesità in associazione ad una dieta moderatamente ipocalorica.

Informazioni importanti prima dell'assunzione di XENICAL.

La terapia con XENICAL deve essere iniziata solo quando la sola dieta abbia precedentemente prodotto una perdita di peso di almeno 2,5 Kg in un periodo di quattro settimane consecutive.

Quando non deve essere usato XENICAL?
Non deve prendere XENICAL se ha:
- sindrome da malassorbimento cronico (insufficiente assorbimento di sostanze nutritive dall'apparato digerente).
- colestasi (alterazione epatica).
- allergia nota ad orlistat o a qualsiasi dei componenti della capsula.

Mentre assume XENICAL non deve allattare.

L'assunzione di XENICAL non è raccomandata in gravidanza.

Precauzioni per l'uso
Prima di iniziare un trattamento con XENICAL informi il suo medico curante se:

- soffre di sindrome da malassorbimento cronico
- è allergico ad altri farmaci, a cibi o a coloranti
- sta assumendo altri farmaci, compresi quelli che non necessitano di una ricetta medica.

La perdita di peso può anche influenzare la dose dei farmaci assunti per trattare altre condizioni (ad esempio ipercolesterolemia o diabete). Si assicuri di informare il suo medico relativamente a questi o altri farmaci che lei potrebbe già stare assumendo. La perdita di peso potrebbe rendere necessario un aggiustamento delle dosi di questi farmaci.

Per ottenere i migliori risultati con XENICAL, lei deve seguire i consigli sulla dieta che le ha indicato il suo medico. Come per qualsiasi programma di riduzione del peso, un consumo eccessivo di grassi e calorie può annullare ogni effetto di perdita di peso.

Questo farmaco può determinare un cambiamento, anche se non dannoso, delle sue abitudini intestinali, come la comparsa di feci grasse o oleose, a causa dell'eliminazione di grassi non digeriti nelle feci. La probabilità di comparsa di questi eventi può aumentare se XENICAL viene assunto con una dieta ricca di grassi. Inoltre l'assunzione quotidiana di grassi deve essere distribuita in parti uguali nei tre pasti principali, in quanto se XENICAL viene assunto in concomitanza ad un pasto molto ricco di grassi, la probabilità che si verifichino effetti gastrointestinali può aumentare.

Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione
Prima di iniziare il trattamento si assicuri che il suo medico sappia se lei sta assumendo altri farmaci (anche quelli non prescritti dal suo medico). Questo è molto importante in quanto l'assunzione di più farmaci contemporaneamente può potenziare o ridurre l'efficacia delle medicine.

XENICAL è in grado di aumentare l'effetto di alcuni farmaci che riducono i lipidi e pertanto il suo medico potrebbe modificare la dose di questi farmaci. XENICAL può modificare l'attività dei farmaci anticoagulanti (per esempio warfarin). Il suo medico può avere la necessità di controllare regolarmente la sua coagulazione sanguigna.

XENICAL riduce l'assorbimento di alcuni elementi nutritivi solubili nei grassi somministrati in aggiunta alla dieta, in particolare il beta-carotene e la vitamina E. Lei deve quindi seguire le indicazioni del suo medico assumendo una dieta ben bilanciata e ricca di frutta e verdura. Il suo medico può suggerirle di prendere un integratore multivitaminico.

Uso nei bambini
XENICAL non è adatto all'impiego nei bambini.

Uso durante la gravidanza e l'allattamento
Lei non deve prendere XENICAL se è incinta o se ha in programma una gravidanza.

Poiché non è noto se XENICAL sia secreto nel latte materno, non deve allattare durante il trattamento con XENICAL.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non sono stati riportati effetti di XENICAL sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

Come prendere XENICAL
Posologia e frequenza della somministrazione

Segua le istruzioni del medico su come assumere questo medicinale, altrimenti non beneficerà appieno del trattamento con XENICAL

La dose raccomandata di XENICAL è di una capsula da 120 mg da prendere con ciascuno dei tre pasti principali giornalieri. La capsula può essere assunta immediatamente prima, durante il pasto o non oltre 1 ora dopo il pasto.

XENICAL deve essere assunto con una dieta ben bilanciata a ridotto contenuto calorico, ricca di frutta e verdura, contenente in media il 30% delle calorie derivanti dai grassi. L'assunzione giornaliera di grassi, carboidrati e vitamine deve essere distribuita nei tre pasti principali. Ciò significa che generalmente Lei dovrà prendere una capsula a colazione, una a pranzo ed una a cena. Per avere un risultato ottimale, occorre evitare di assumere tra i pasti principali cibo contenente grassi, quali biscotti, cioccolato e salatini.

XENICAL agisce solo in presenza di grassi assunti con la dieta. Pertanto se lei salta un pasto principale o se consuma un pasto che non contiene grassi, non è necessario prendere XENICAL.
Informi il suo medico se, per qualsiasi ragione, non ha assunto il farmaco esattamente come prescritto. Altrimenti il suo medico potrebbe pensare che il farmaco non sia efficace o non risulti ben tollerato e potrebbe quindi decidere di cambiare terapia, senza che questo sia realmente necessario.

Il suo medico interromperà il trattamento con XENICAL dopo 12 settimane qualora lei non abbia perso almeno il 5% del peso registrato all'inizio della terapia con XENICAL.

Modalità e via di somministrazione
Il medicinale deve essere deglutito con acqua.

Durata del trattamento
XENICAL non deve essere prescritto per più di 2 anni.

Interventi in caso di sovradosaggio
Se lei prende più capsule di quanto le è stato prescritto o se un'altra persona assume accidentalmente il suo farmaco, contatti un medico, un farmacista o si rivolga ad un ospedale, in quanto può essere necessario un intervento medico.

Come comportarsi nel caso di non assunzione di una o più dosi
Qualora dimentichi di prendere il medicinale, lo assuma appena se ne ricorda, a condizione che ciò avvenga entro un'ora dall'ultimo pasto e successivamente lo continui a prendere secondo lo schema prestabilito. Non assuma una dose doppia. Se ha omesso di prenderlo per diverse volte, informi il suo medico e segua le sue indicazioni.

Non modifichi la dose prescritta a meno che non glielo abbia indicato il suo medico.

Effetti indesiderati nel corso del normale impiego
Oltre agli effetti desiderati, un medicinale può causare alcuni effetti indesiderati. Informi appena possibile il suo medico o il farmacista se presenta dei disturbi durante il trattamento con XENICAL.
La maggioranza degli effetti indesiderati legati all'impiego di XENICAL sono la diretta conseguenza della sua azione locale a livello dell'apparato digerente. Questi comprendono generalmente: stimolo impellente o più frequente alla defecazione, flatulenza (aria) con emissione di feci, perdite oleose e feci grasse o oleose.

Questi sintomi sono generalmente lievi, scompaiono con il tempo e si verificano in particolare dopo pasti aventi un alto contenuto di grassi. Normalmente questi sintomi scompaiono con il proseguimento della terapia e se viene seguita la dieta prescritta.

Se lei è preoccupato per questi effetti o osserva altri effetti non riportati in questo foglio informi il suo medico o il farmacista.

Come conservare XENICAL
Non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza stampata sulla confezione.
I blister di XENICAL devono essere conservati a temperatura non superiore a 25°C e devono essere tenuti in luogo asciutto.
I flaconi di vetro di XENICAL devono essere conservati a temperatura non superiore a 30°C e devono essere tenuti in luogo asciutto.
Conservare il medicinale lontano dalla portata dei bambini.

Data dell'ultima revisione del foglietto informativo

Altre informazioni
Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgien/Belgique
N.V Roche S.A, Rue Dantestraat 75, B-1070 Bruxelles Brussel
Tel: (02) 525 82 11

Danmark
Roche a/s, Industriholmen 59, DK-2650 Hvidovre
Tel: 36 39 99 99

Deutschland
Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Str. 1, D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tel: (07624) 140

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E., 4 Οδός Αλαμάνας και Δελφών, GR-151 25 Μαρούσι, Αττική
Tel: (01) 6806600

España
Productos Roche S.A., C[a] Carabanchel a la de Andalucía s/n, E-28025 Madrid
Tel: (91) 5086240

France
Produits Roche, 52 Boulevard du Parc. F-92521 Neuilly-Sur-Seine
Tel: (01) 46 40 50 00

Ireland
Roche Pharmaceuticals, 3 Richview, Clonskeagh, Dublin 14-IRL
Tel: (01) 283 7977

Italia
Roche S.p.A., Piazza Durante 11, I-20131 Milano
Tel: (02) 2884

Luxembourg
N.V Roche S.A, Rue Dantestraat 75, B-1070 Bruxelles - Brussel
Tel: (02) 525 82 11

Nederland
Roche Nederland B.V., Postbus 42, NL-3640 AA Mijdrecht
Tel: (0297) 291222

Österreich
Hoffmann-La Roche Wien Gesellschaft m.b.H, Jacquingasse 16-18, A-1030 Wien
Tel: (01) 79521

Portugal
Roche Farmacêutica Química Lda, Estrada Nacional 249-1, P-2720 Amadora
Tel: (01) 4184565

Suomi/Finland
Roche Oy, PL 12, FIN-02631 Espoo/Esbo
Puh/Tel: (09) 525 331

Sverige
Roche AB, Box 47327, S-10074 Stockholm
Tel: (08) 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY-UK
Tel: (01707) 366000

99A1410

DECRETO 18 febbraio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Coaprovel». (Decreto n. 52/99).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/98/086/001 COAPROVEL 150 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide compresse blister da 28 compresse uso orale;
EU/1/98/086/002 COAPROVEL 150 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide compresse blister da 56 compresse uso orale;
EU/1/98/086/003 COAPROVEL 150 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide compresse blister da 98 compresse uso orale;
EU/1/98/086/004 COAPROVEL 300 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide compresse blister da 28 compresse uso orale;
EU/1/98/086/005 COAPROVEL 300 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide compresse blister da 56 compresse uso orale;
EU/1/98/086/006 COAPROVEL 300 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide compresse blister da 98 compresse uso orale.

Titolare A.I.C.. Sanofi Pharma Bristol Myers Squibb SNC - 32-34 rue Marbeuf 75008 Parigi Francia.

IL DIRIGENTE GENERALE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE ED ALTRI ADEMPIMENTI
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 15 ottobre 1998, n C(98) 3106 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «COAPROVEL irbesartan - idroclorotiazide»;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lett. *H*) della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda e la proposta di prezzo con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto l'art. 1, comma 41 della legge 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 9-10 febbraio 1999 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica in classe *A* con nota 73 le confezioni della specialità medicinale COAPROVEL 28 compresse 150/12,5 mg e 28 compresse 300/12,5 mg e le altre confezioni in C;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «COAPROVEL irbesartan - idroclorotiazide» debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «COAPROVEL irbesartan - idroclorotiazide», nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

COAPROVEL 150 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 28 compresse - uso orale - n. 034191015/E (in base 10) 10MFP7 (in base 32);

COAPROVEL 150 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 56 compresse - uso orale - n. 034191027/E (in base 10) 10MFPM (in base 32);

COAPROVEL 150 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 98 compresse - uso orale - n. 034191039/E (in base 10) 10MFPZ (in base 32);

COAPROVEL 300 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 28 compresse - uso orale - n. 034191041/E (in base 10) 10MFQ1 (in base 32);

COAPROVEL 300 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse blister da 56 compresse - uso orale - n. 034191054/E (in base 10) 10MFQG (in base 32);

COAPROVEL 300 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse - blister da 98 compresse - uso orale - n. 034191066/E (in base 10) 10MFQU (in base 32).

Titolare A.I.C.. Sanofi Pharma Bristol Myers Squibb SNC - 32-34 rue Marbeuf - 75008 Parigi - Francia.

Art. 2.

Il prezzo della specialità medicinale COAPROVEL derivante dalla contrattazione dell'azienda con il Ministero della sanità è fissato come segue:

COAPROVEL 150 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse blister da 28 compresse uso orale;
n. 034191015/E (in base 10) 10MFP7 (in base 32);
Classe *A* con nota 73;
Prezzo ex factory L 32.500 + IVA;
Prezzo al pubblico L. 53.600 compresa IVA;

COAPROVEL 300 mg irbesartan/12,5 mg idroclorotiazide - compresse blister da 28 compresse uso orale;
n. 034191041/E (in base 10) 10MFQ1 (in base 32);
Classe *A* con nota 73;
Prezzo ex factory L 43.875 + IVA;
Prezzo al pubblico L. 72.400 compresa IVA.

Il prezzo della confezione da 300 mg dovrà essere rivisto entro 12 mesi qualora il fatturato dovesse superare il 15% del fatturato globale dell'irbesartan - idroclorotiazide.

Le altre confezioni sono classificate in classe «*C*».

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Sanofi Pharma Bristol Myers Squibb SNC - 32-34 rue Marbeuf - 75008 Parigi - Francia.

Roma, 18 febbraio 1999

Il Dirigente generale: MARTINI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CoAprovel 150/12,5 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Per gli eccipienti vedi 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Di colore rosa, biconvessa, di forma ovale, con un cuore impresso su un lato ed il numero 2775 sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

La terapia di associazione a dosaggio fisso è indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'irbesartan o dall'idroclorotiazide da soli.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

CoAprovel può essere usato una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'irbesartan o dall'idroclorotiazide da soli.

Un progressivo aggiustamento del dosaggio con i singoli componenti (es. irbesartan e idroclorotiazide) può essere raccomandato.

Se clinicamente appropriato può essere preso in considerazione un passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa:

- CoAprovel 150/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'idroclorotiazide o dall'irbesartan 150 mg, da soli;
- CoAprovel 300/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati dall'irbesartan 300 mg o da CoAprovel 150/12,5 mg.

Dosaggi maggiori di 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno non sono raccomandati.

Quando necessario CoAprovel può essere somministrato con altri agenti antipertensivi (vedi 4.5).

Insufficienza renale: per la presenza di idroclorotiazide CoAprovel non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti posologici in quei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min (vedi 4.3 e 4.4).

Ipovolemia: l'ipovolemia e/o la deplezione di sodio devono essere corrette prima della somministrazione di CoAprovel.

Insufficienza epatica: CoAprovel non è indicato nei soggetti con una insufficienza epatica grave. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con disfunzione epatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di CoAprovel nei pazienti con lieve o moderata disfunzione epatica (vedi 4.3).

Pazienti anziani: nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di CoAprovel.

Bambini: non sono attualmente disponibili dati di efficacia e sicurezza sull'uso di CoAprovel nei bambini (< 18 anni).

4.3 Controindicazioni

Gravidanza e allattamento (vedi 4.6).

Ipersensibilità verso i principi attivi, a uno o più eccipienti (vedi 6.1) o verso altre sostanze derivate della sulfonamide (l'idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide).

Per la presenza di idroclorotiazide si tengano presenti le seguenti controindicazioni:

- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min),
- Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia,
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Ipotensione – Pazienti ipovolemici: in pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipotensione CoAprovel è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o sodio depleti a causa di una intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con CoAprovel.

Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con mono-rene funzionante, e trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con CoAprovel, un effetto simile è prevedibile.

Insufficienza renale e trapianto renale: quando CoAprovel viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di CoAprovel a pazienti con trapianto renale recente. CoAprovel non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedi 4.3). In pazienti con disfunzione renale si può riscontrare iperazotemia indotta dai tiazidici. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min. Tuttavia nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min, ma < 60 ml/min) l'associazione a dosaggio fisso deve essere somministrata con cautela.

Insufficienza epatica: una speciale attenzione è richiesta quando i tiazidici vengono somministrati ai pazienti con insufficienza epatica o malattie epatiche progressive, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con CoAprovel nei pazienti con disfunzione epatica.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di CoAprovel non è raccomandato.

Effetti metabolici ed endocrini: l'uso dei tiazidici può interferire con la tolleranza al glucosio. In pazienti diabetici può rendersi necessario un adattamento delle dosi di insulina o dei farmaci ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con i tiazidici un diabete mellito latente può rendersi manifesto.

Incrementi nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati con l'uso dei tiazidici; comunque, alla dose di 12,5 mg presente in CoAprovel, nessun effetto o effetti minimi sono stati segnalati.

In alcuni pazienti in terapia con i tiazidici si possono verificare casi di iperuricemia o crisi di gotta.

Squilibrio elettrolitico: come per tutti i pazienti in terapia diuretica, è raccomandato un controllo periodico, ad intervalli adeguati, degli elettroliti sierici.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono indurre uno squilibrio idro-elettrolitico (ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Sintomi di allarme per uno squilibrio idro-elettrolitico sono: secchezza delle fauci, senso di sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali quale nausea o vomito.

Sebbene si possa verificare ipopotassiemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, in pazienti sottoposti ad intensa diuresi, in pazienti che ricevano un insufficiente apporto orale di elettroliti e in pazienti in concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH. Di contro, a causa dell'antagonismo dell'irbesartan presente in CoAprovel sui recettori dell'angiotensina-II (AT_1), può manifestarsi iperpotassiemia. Quantunque una iperpotassiemia clinicamente significativa non sia stata documentata con CoAprovel, i fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia includono insufficienza renale e/o scompenso cardiaco, e diabete mellito. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti salini contenenti potassio dovranno essere somministrati con cautela in concomitanza con CoAprovel (vedi 4.5).

Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iposodiemia indotta da diuretici. L'ipocloremia che si può verificare è generalmente di lieve entità e non richiede alcun trattamento.

I tiazidici possono ridurre l'eliminazione urinaria di calcio e possono causare un aumento intermittente e lieve nei livelli di calcio sierico in assenza di malattie identificate del metabolismo del calcio. Una spiccata ipercalcemia può rivelare un iperparatiroidismo non manifesto. La terapia con i tiazidici deve essere interrotta prima di effettuare esami della funzione paratiroidea.

È stato dimostrato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, causando ipomagnesemia.

Esame antidoping: l'idroclorotiazide contenuta in questo prodotto può dare risultati falsi positivi all'esame antidoping.

Avvertenze generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta. Sebbene la possibilità di effetti simili non possa essere esclusa con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, questi effetti non sono stati

documentati con CoAprovel. Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto miocardico o ictus.

Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide si possono manifestare in pazienti con o senza precedente storia di allergie o asma bronchiale; tuttavia, nei primi, tali reazioni sono più probabili.

Con l'uso dei diuretici tiazidici è stata descritta insorgenza e/o peggioramento del lupus erythematosus sistemico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Altri antipertensivi: l'effetto antipertensivo di CoAprovel può aumentare con l'uso concomitante di altri antipertensivi. Irbesartan ed idroclorotiazide (a dosaggi fino a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide) sono stati somministrati con sicurezza con altri antipertensivi, compresi calcio-antagonisti e beta-bloccanti adrenergici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e, se questa non viene corretta prima (vedi 4.4), può comportare il rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan con o senza diuretici tiazidici.

Litio: è stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio quando questo sia somministrato in concomitanza con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici con aumento del rischio di tossicità da litio con CoAprovel. La somministrazione concomitante di litio e CoAprovel deve essere fatta con precauzione ed è raccomandato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Farmaci che influenzano i livelli di potassio: la deplezione di potassio determinata da idroclorotiazide è attenuata dall'effetto di risparmio del potassio indotto da irbesartan. Tuttavia, questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico sarebbe potenziato da altri farmaci che inducono una perdita di potassio e ipopotassiemia (altri potassiuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, derivati dell'acido salicilico). Di contro, in base all'esperienza con altri farmaci che riducono l'attività del sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei diuretici risparmiatori di potassio, dei supplementi di potassio, dei sostituti salini che contengono potassio o di altri farmaci in grado di aumentare i livelli sierici di potassio (es. eparina sodica) può causare incrementi della potassiemia.

Farmaci influenzati da alterazioni della potassiemia: nei casi in cui CoAprovel è somministrato in associazione con altri medicinali potenzialmente pericolosi in caso di alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: in maschi volontari sani, la farmacocinetica della digossina non è stata alterat.. ... somministrazione concomitante di una dose di irbesartan pari a 150 mg. La farmacocinetica di irbesartan non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato dall'enzima *CYP*2C9 e, per una quota minore, attraverso la glucuronizzazione. È improbabile che l'inibizione della glucoronil trasferasi porti ad interazioni clinicamente significative. Sono state osservate interazioni *in vitro* tra irbesartan e warfarin, tolbutamide (substrati del *CYP*2C9) e nifedipina (inibitore del *CYP*2C9). Tuttavia, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin in volontari sani maschi. La farmacocinetica di irbesartan non è influenzata dalla contemporanea somministrazione di nifedipina. Non sono stati valutati gli effetti degli induttori del *CYP*2C9 come la rifampicina sulla farmacocinetica di irbesartan. In base ai dati *in vitro*, non dovrebbe verificarsi alcuna interazione con farmaci il cui metabolismo dipenda dagli isoenzimi del citocromo P450: *CYP*1A1, *CYP*1A2, *CYP*2A6, *CYP*2B6, *CYP*2D6, *CYP*2E1 o *CYP*3A4.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide: quando somministrati in concomitanza, i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici:

Alcool, barbiturici o narcotici: si può verificare il potenziamento dell'ipertensione ortostatica;

Farmaci antidiabetici (antidiabetici orali e insulina): può essere richiesto un aggiustamento posologico dell'antidiabetico (vedi 4.4);

Colestiramina e colestipol: l'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza delle resine a scambio anionico;

Corticosteroidi, ACTH: può essere aumentata la deplezione degli elettroliti, in particolare del potassio;

Glicosidi digitalici: l'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia indotta dai tiazidici favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedi 4.4);

Farmaci antinfiammatori non steroidei: in alcuni pazienti la somministrazione di un farmaco antinfiammatorio non steroideo può ridurre gli effetti diuretici, sodiuretici e antipertensivi dei diuretici tiazidici;

Amine pressorie (es. noradrenalina): l'effetto delle amine pressorie può essere diminuito, ma non tanto da precluderne l'uso;

Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (es. tubocurarina): l'effetto dei rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide;

Farmaci antigottosi: potrà essere necessario un aggiustamento posologico dei farmaci antigottosi visto che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfinpirazone può essere necessario. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo;

Sali di calcio: i diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Se è necessario somministrare supplementi di calcio, la calcemia deve essere controllata ed il dosaggio di calcio modificato di conseguenza;

Altre interazioni: i tiazidici possono aumentare l'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido. I farmaci anticolinergici (es. atropina, beperiden), possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico attraverso una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico. I tiazidici possono aumentare il rischio di effetti indesiderati da amantidina. I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di farmaci citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare il loro effetto mielodepressivo.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: CoAprovel è controindicato in gravidanza.

Sebbene non vi siano esperienze con CoAprovel in donne in stato di gravidanza, l'esposizione *in utero* ad inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina somministrati durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza è associata a lesioni o morte del feto. Come per ogni altro farmaco che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, CoAprovel non deve essere somministrato durante la gravidanza.

I tiazidici attraversano la barriera placentare e si ritrovano nel cordone ombelicale potendo determinare alterazioni a carico degli elettroliti del feto ed altre possibili reazioni osservate negli adulti. È stato documentato come l'uso da parte della madre di tiazidici abbia causato casi di trombocitopenia neonatale o ittero fetale o neonatale.

Per evitare il rischio associato all'esposizione fetale durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza le pazienti dovranno essere indirizzate ad un'adeguata terapia alternativa prima di pianificare una gravidanza.

Se durante la terapia sopraggiunge una gravidanza, CoAprovel dovrà essere sospeso appena possibile (vedi 4.3).

Allattamento: a causa dei potenziali effetti secondari sul bambino, CoAprovel è controindicato durante l'allattamento (vedi 4.3). Non è noto se irbesartan sia escreto nel latte umano. Irbesartan è escreto nel latte dei ratti. I tiazidici si ritrovano nel latte umano e possono inibire la lattazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

L'influenza di CoAprovel sulla capacità di guida e sull'uso di macchinari non è stata studiata; ma in relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che CoAprovel influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che occasionalmente vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento dell'ipertensione.

4.8 Effetti indesiderati

In pazienti in trattamento con CoAprovel gli effetti indesiderati sono generalmente modesti e transitori.

In studi clinici condotti con irbesartan in associazione a idroclorotiazide e controllati con placebo, l'interruzione del trattamento dovuto ad eventi avversi, clinici o alterazione dei parametri di laboratorio è stata meno frequente nei pazienti trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide, rispetto ai pazienti trattati con placebo. L'incidenza degli eventi avversi non è risultata correlata con il sesso, l'età, la razza o la posologia.

Nella tabella seguente sono riportati gli eventi clinici avversi, con correlazione probabile, possibile o incerta alla terapia, riscontrati nell'1% o più dei pazienti ipertesi trattati con differenti dosaggi (range: da 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg di irbesartan/idroclorotiazide) in studi clinici controllati con placebo:

	% di Pazienti	
Eventi Avversi	**Irbesartan/HCTZ n=898**	**Placebo n=236**
Cefalea	6,6	10,2
Vertigini	5,6	3,8
Astenia	4,9 *	1,7
nausea/vomito	1,8	0,0
disturbi urinari	1,4	0,8

* Differenza statisticamente significativa tra il gruppo irbesartan/HCTZ ed il gruppo placebo.

Altri eventi clinici probabilmente o possibilmente correlati, o di incerta correlazione alla terapia verificatisi con frequenza da 0,5% a < 1% e con un'incidenza leggermente superiore in pazienti trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide rispetto a pazienti trattati con placebo sono: edema, disfunzione sessuale, diarrea, vertigini (ortostatiche), vampate, modificazioni della libido, tachicardia, gonfiore delle estremità. Nessuno di questi eventi ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento.

In rari casi, in pazienti trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide, si sono verificate delle variazioni dei parametri di laboratorio generalmente associate alla terapia tiazidica (aumento di azotemia, creatinina e creatininchinasi, diminuzione di potassiemia e sodiemia). Queste variazioni sono state raramente significative.

Ulteriori informazioni relative ai singoli componenti: altri effetti indesiderati precedentemente riportati per ciascuno dei singoli componenti potrebbero essere potenziali effetti indesiderati per CoAprovel, anche se non osservati in studi clinici.

Irbesartan: eventi avversi (indipendentemente dalla correlazione al farmaco) si sono verificati con frequenza simile nei gruppi di trattamento irbesartan e placebo, con l'eccezione di cefalea, traumi muscoloscheletrici e vampate. La cefalea si è riscontrata con frequenza significativamente maggiore nel gruppo trattato con placebo. I traumi muscoloscheletrici di diverso tipo ed eziologia si sono verificati con incidenza significativamente maggiore nel gruppo irbesartan; questi eventi sono stati giudicati dagli sperimentatori come non correlati al farmaco. Le vampate si sono verificate nello 0,6%

dei pazienti trattati con irbesartan ed in nessuno dei pazienti trattati con placebo. La frequenza delle vampate non è stata correlata alla dose, né è stata accompagnata da altri segni clinici, e non è noto se esiste correlazione con irbesartan.

I seguenti ulteriori eventi avversi, indipendentemente dalla correlazione alla terapia, sono stati riportati con una frequenza ≥ 1% in studi clinici con irbesartan in monoterapia e questa non ha mostrato differenze statisticamente significative dal placebo: infezioni respiratorie, dolore muscoloscheletrico/mialgia, tosse, dolore toracico, dispepsia/pirosi gastrica, dolore addominale, rash, ansia/nervosismo, UTI.

Come con altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, dalla commercializzazione di irbesartan sono stati riportati rari casi di reazioni di ipersensibilità (orticaria, angioedema).

Nessuna variazione significativa dei parametri di laboratorio clinicamente rilevante è stata notata durante gli studi clinici controllati. Sebbene aumenti significativi della creatinchinasi plasmatica si sono verificati più frequentemente nei soggetti trattati con irbesartan rispetto al gruppo placebo (1,7% e 0,7% rispettivamente), nessuno di questi è stato classificato come grave, tale da richiedere interruzione del trattamento, o è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili.

Idroclorotiazide: eventi avversi (indipendentemente dalla correlazione al farmaco) riportati con l'uso dell'idroclorotiazide in monoterapia includono: anoressia, perdita dell'appetito, irritazione gastrica, diarrea, costipazione, ittero (colestatico intraepatico), pancreatite, scialoadenite, xantopsia, leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, depressione midollare, reazioni di fotosensibilità, febbre, rash, reazioni lupoidi cutanee, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, orticaria, vasculite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea), reazioni anafilattiche, epidermolisi necro-tossica, difficoltà respiratoria (inclusi: polmonite ed edema polmonare), iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (incluse iposodiemia e ipopotassiemia), aumenti di colesterolo e trigliceridi, disfunzione renale, nefrite interstiziale, spasmo muscolare, debolezza, irrequietezza, visione offuscata transitoria, sensazione di testa vuota, ipotensione posturale, vertigine, parestesia, aritmie cardiache, disturbi del sonno, depressione.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da CoAprovel. Il paziente deve essere strettamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla severità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere frequentemente controllati. Se sopraggiunge ipotensione il paziente deve essere posto supino e prontamente reintegrato con sali e liquidi.

Le principali manifestazioni da sovradosaggio di irbesartan sono ipotensione e tachicardia; potrebbe verificarsi anche bradicardia.

Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iposodiemia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. I principali segni e sintomi da sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi digitalici o di alcuni farmaci anti-aritmici.

Irbesartan non è dializzabile. La quantità di idroclorotiazide rimossa per emodialisi non è nota.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina-II, associazioni; Codice ATC: C09D A.

CoAprovel è un'associazione di un antagonista dei recettori dell'angiotensina-II, l'irbesartan e un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi determina un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in misura maggiore dei singoli componenti.

L'irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina-II (sottotipo AT_1), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT_1, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT_1) provoca un aumento dei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. In pazienti non a rischio di squilibrio elettrolitico (vedi 4.4 e 4.5) la potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. L'irbesartan non richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo tramite il quale i diuretici tiazidici esplicano i loro effetti antipertensivi non è completamente noto. I tiazidici agiscono sui meccanismi tubulari renali del riassorbimento degli elettroliti, aumentando in modo diretto l'escrezione di sodio e cloruro in quantità sostanzialmente equivalenti. L'azione diuretica di idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, e aumenta la secrezione di aldosterone, con il conseguente aumento di perdita di potassio e bicarbonato urinari e calo in potassio sierico. Presumibilmente bloccando il sistema di renina-angiotensina-aldosterone, la somministrazione concomitante di irbesartan tende a correggere la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con idroclorotiazide, la diuresi ha inizio entro 2 ore, il picco si presenta circa alla quarta ora, e l'effetto dura 6-12 ore circa.

All'interno del range terapeutico, l'associazione di idroclorotiazide e irbesartan determina una riduzione additiva della pressione arteriosa dose-dipendente. L'aggiunta di 12,5 mg di idroclorotiazide a 300 mg di irbesartan in monosomministrazione giornaliera in pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan 300 mg in monoterapia ha determinato una ulteriore riduzione di 6,1 mm Hg della pressione arteriosa diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). L'associazione di irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 12,5 mg determina una riduzione complessiva della pressione arteriosa sistolica/diastolica, rispetto al placebo, fino a 13,6/11,5 mm Hg.

In pazienti con ipertensione lieve-moderata la monosomministrazione giornaliera di 150 mg irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide ha prodotto una riduzione media di 12,9/6,9 mm Hg nella pressione arteriosa sistolica/diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). Il picco antipertensivo viene raggiunto dopo 3-6 ore. Il monitoraggio continuo nelle 24 ore della pressione arteriosa evidenzia che l'associazione 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide in monosomministrazione giornaliera produce una simile riduzione nei valori pressori nelle 24 ore, con una media di riduzione sistolica/diastolica, rispetto al placebo, nelle 24 ore di 15,8/10,0 mm Hg. Misurato con monitoraggio continuo nelle 24 ore l'effetto valle/picco di CoAprovel 150/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato del 68% e del 76% per CoAprovel 150/12,5 mg e CoAprovel 300/12,5 mg, rispettivamente. Questi effetti sono stati osservati durante le 24 ore senza eccessivo abbassamento della pressione arteriosa al picco e sono coerenti con gli efficaci e sicuri abbassamenti della pressione arteriosa ottenuti con somministrazione unica giornaliera.

In pazienti non sufficientemente controllati con 25 mg di idroclorotiazide in monoterapia, l'aggiunta di irbesartan ha prodotto una ulteriore riduzione media nei valori sistolici/diastolici, rispetto al placebo, di 11,1/7,2 mm Hg.

L'effetto antipertensivo di irbesartan in associazione con idroclorotiazide si manifesta dopo la prima dose ed è evidente entro 1-2 settimane, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 6-8 settimane. Negli studi a lungo termine, l'effetto di irbesartan e idroclorotiazide risulta costante per più di un anno. Sebbene non specificatamente studiato con CoAprovel l'ipertensione "rebound" non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

L'effetto della combinazione di irbesartan ed idroclorotiazide sulla morbilità e la mortalità non è stato studiato. Studi epidemiologici hanno mostrato che il trattamento a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare.

L'efficacia di CoAprovel non è influenzata dall'età o dal sesso. Quando irbesartan viene somministrato inseme a basse dosi di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva nei pazienti neri si approssima a quella dei pazienti non neri.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e irbesartan non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica di entrambi.

Irbesartan e idroclorotiazide sono attivi per via orale come tali e non richiedono biotrasformazione per essere attivi. Dopo somministrazione orale di CoAprovel la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% per l'irbesartan e 50-80% per l'idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di CoAprovel. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 1,5-2 ore dalla somministarzione orale per l'irbesartan e 1-2,5 ore per l'idroclorotiazide.

Il legame proteico è approssimativamente pari al 90% con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione dell'irbesartan è di 53-93 litri. Il legame proteico per l'idroclorotiazide è del 68%, con volume di distribuzione apparente di 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10-600 mg, mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale al dosaggio. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg; il meccanismo con cui ciò si determina risulta sconosciuto. La clearance corporea totale e quella renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale di irbesartan è di 11-15 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte entro 3 giorni dall'inizio delle monosomministrazioni giornaliere. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche leggermente superiori nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita né nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati leggermente superiori anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita finale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio. L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5-15 ore.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C, una quota pari a 80-85% della radioattività plasmatica rilevata è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glicurono-coniugazione. Il principale metabolita circolante (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene principalmente ossidato tramite il citocromo P450-enzima *CYP*2C9; l'isoenzima *CYP*3A4 ha un effetto trascurabile. L'irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare sia renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ^{14}C, il 20% circa della radioattività può essere rinvenuto nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato. L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata nelle 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza renale o in pazienti emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi. Viene riportato che nei pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min, l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

Insufficienza epatica: in soggetti con cirrosi di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza epatica grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Irbesartan/idroclorotiazide: la potenziale tossicità dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide dopo somministrazione orale è stata valutata in ratti e macachi in studi fino a 6 mesi. Non ci sono state osservazioni tossicologiche di rilevanza per l'uso terapeutico umano.

Le seguenti modificazioni, osservate in ratti e macachi trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide a 10/10 e a 90/90 mg/kg/die sono state anche osservate con uno dei due farmaci in monoterapia e/o erano secondarie a diminuzioni della pressione arteriosa (non sono state osservate interazioni tossicologiche significative):

- modificazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'uricemia e della creatininemia, e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono una conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina;
- lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito);
- discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti in uno studio di tossicità a 6 mesi con irbesartan somministrato alla dose di 90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e irbesartan/idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die. Queste lesioni non sono state osservate nei macachi;
- diminuzioni della potassiemia dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questa era somministrata insieme con irbesartan.

La maggior parte degli effetti sopra riportati sembra sia dovuta all'attività farmacologica di irbesartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina-II, con stimolazione delle cellule produttrici di renina) e si verifica anche con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Queste osservazioni sembrano non avere rilevanza sui dosaggi terapeutici di irbesartan/idroclorotiazide impiegati nell'uomo.

Nessun effetto teratogeno è stato osservato in ratti trattati con l'associazione di irbesartan e di idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna. Gli effetti dell'associazione ibersartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati ancora valutati in studi sugli animali, dato che non si hanno evidenze di effetti sulla fertilità negli animali o nell'uomo sia con l'irbesartan sia con l'idroclorotiazide, se somministrati da soli. Tuttavia, un altro antagonista dell'angiotensina-II ha influenzato i parametri di fertilità quando somministrato da solo, in studi sugli animali. Queste evidenze sono state osservate anche con basse dosi di questo antagonista dell'angiotensina-II quando è stato somministrato insieme all'idroclorotiazide.

Non c'è evidenza di mutagenicità o clastogenicità con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide. Il potenziale carcinogenico di irbesartan e idroclorotiazide in associazione non è stato valutato in studi sugli animali.

Irbesartan: ai dosaggi utilizzati in clinica non si riscontrano segni di tossicità sistemica o d'organo bersaglio. In studi di sicurezza preclinica, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione di alcuni parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate (≥ 500 mg/kg/die) sono stati indotti da irbesartan, nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina). Tali effetti vengono considerati secondari all'effetto ipotensivo del farmaco, che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (≥ 90 mg/kg/die nei ratti e ≥ 10 mg/kg/die nei macachi). Si considera che tutte queste alterazioni siano state indotte dall'azione farmacologica di irbesartan. L'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza alle dosi terapeutiche di irbesartan utilizzate nell'uomo.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Gli studi con irbesartan condotti su animali evidenziano effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli ai dosaggi in grado di determinare tossicità materna, compresa la morte, sono stati riscontrati aborto o precoce riassorbimento dell'embrione. Non sono stati osservati effetti teratogeni né nel ratto né nel coniglio.

Idroclorotiazide: sebbene evidenze non certe di genotossicità e carcinogenicità siano state osservate in alcuni modelli sperimentali, la vasta esperienza di impiego nell'uomo con idroclorotiazide non ha evidenziato una correlazione tra il suo impiego e un aumento di neoplasie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, ossidi di ferro rosso e giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C e nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Le compresse di CoAprovel sono confezionate in astucci di cartone contenenti blister in PVC/PVDC/alluminio da 28, 56 o 98 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Nessuna particolare istruzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf
F-75008 Paris - Francia

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CoAprovel 300/12,5 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 300 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Per gli eccipienti vedi 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Di colore rosa, biconvessa, di forma ovale, con un cuore impresso su un lato ed il numero 2776 sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

La terapia di associazione a dosaggio fisso è indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'irbesartan o dall'idroclorotiazide da soli.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

CoAprovel può essere usato una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'irbesartan o dall'idroclorotiazide da soli.

Un progressivo aggiustamento del dosaggio con i singoli componenti (es. irbesartan e idroclorotiazide) può essere raccomandato.

Se clinicamente appropriato può essere preso in considerazione un passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa:

- CoAprovel 150/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dall'idroclorotiazide o dall'irbesartan 150 mg, da soli;

- CoAprovel 300/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti non adeguatamente controllati dall'irbesartan 300 mg o da CoAprovel 150/12,5 mg.

Dosaggi maggiori di 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide una volta al giorno non sono raccomandati.

Quando necessario CoAprovel può essere somministrato con altri agenti antipertensivi (vedi 4.5).

Insufficienza renale: per la presenza di idroclorotiazide CoAprovel non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min). In questi pazienti i diuretici dell'ansa sono preferibili ai tiazidici. Non sono necessari aggiustamenti posologici in quei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min (vedi 4.3 e 4.4).

Ipovolemia: l'ipovolemia e/o la deplezione di sodio devono essere corrette prima della somministrazione di CoAprovel.

Insufficienza epatica: CoAprovel non è indicato nei soggetti con una insufficienza epatica grave. I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con disfunzione epatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di CoAprovel nei pazienti con lieve o moderata disfunzione epatica (vedi 4.3).

Pazienti anziani: nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di CoAprovel.

Bambini: non sono attualmente disponibili dati di efficacia e sicurezza sull'uso di CoAprovel nei bambini (< 18 anni).

4.3 Controindicazioni

Gravidanza e allattamento (vedi 4.6).

Ipersensibilità verso i principi attivi, a uno o più eccipienti (vedi 6.1) o verso altre sostanze derivate della sulfonamide (l'idroclorotiazide è un derivato della sulfonamide).

Per la presenza di idroclorotiazide si tengano presenti le seguenti controindicazioni:

- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min),
- Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia,
- Insufficienza epatica grave, cirrosi biliare e colestasi.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Ipotensione – Pazienti ipovolemici: in pazienti ipertesi senza altri fattori di rischio per l'ipotensione CoAprovel è stato raramente associato ad ipotensione sintomatica. Questa può manifestarsi nei pazienti ipovolemici o sodio depleti a causa di una intensa terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima di iniziare la terapia con CoAprovel.

Stenosi dell'arteria renale - Ipertensione renovascolare: esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con mono-rene funzionante, e trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. Sebbene ciò non sia documentato nella terapia con CoAprovel, un effetto simile è prevedibile.

Insufficienza renale e trapianto renale: quando CoAprovel viene usato in pazienti con insufficienza renale è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Non ci sono dati clinici relativi alla somministrazione di CoAprovel a pazienti con trapianto renale recente. CoAprovel non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedi 4.3). In pazienti con disfunzione renale si può riscontrare iperazotemia indotta dai tiazidici. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con disfunzione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min. Tuttavia nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min, ma < 60 ml/min) l'associazione a dosaggio fisso deve essere somministrata con cautela.

Insufficienza epatica: una speciale attenzione è richiesta quando i tiazidici vengono somministrati ai pazienti con insufficienza epatica o malattie epatiche progressive, dato che lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono determinare coma epatico. Non ci sono esperienze cliniche con CoAprovel nei pazienti con disfunzione epatica.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica: come per altri vasodilatatori è richiesta una speciale attenzione nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica, o cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica.

Aldosteronismo primario: i pazienti con aldosteronismo primario in genere non rispondono a farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, l'uso di CoAprovel non è raccomandato.

Effetti metabolici ed endocrini: l'uso dei tiazidici può interferire con la tolleranza al glucosio. In pazienti diabetici può rendersi necessario un adattamento delle dosi di insulina o dei farmaci ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con i tiazidici un diabete mellito latente può rendersi manifesto.

Incrementi nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati con l'uso dei tiazidici; comunque, alla dose di 12,5 mg presente in CoAprovel, nessun effetto o effetti minimi sono stati segnalati.

In alcuni pazienti in terapia con i tiazidici si possono verificare casi di iperuricemia o crisi di gotta.

Squilibrio elettrolitico: come per tutti i pazienti in terapia diuretica, è raccomandato un controllo periodico, ad intervalli adeguati, degli elettroliti sierici.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono indurre uno squilibrio idro-elettrolitico (ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Sintomi di allarme per uno squilibrio idro-elettrolitico sono: secchezza delle fauci, senso di sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali quale nausea o vomito.

Sebbene si possa verificare ipopotassiemia nei pazienti in terapia con i diuretici tiazidici, questa può essere ridotta dalla terapia concomitante con irbesartan. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, in pazienti sottoposti ad intensa diuresi, in pazienti che ricevano un insufficiente apporto orale di elettroliti e in pazienti in concomitante terapia con corticosteroidi o ACTH. Di contro, a causa dell'antagonismo dell'irbesartan presente in CoAprovel sui recettori dell'angiotensina-II (AT_1), può manifestarsi iperpotassiemia. Quantunque una iperpotassiemia clinicamente significativa non sia stata documentata con CoAprovel, i fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia includono insufficienza renale e/o scompenso cardiaco, e diabete mellito. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti salini contenenti potassio dovranno essere somministrati con cautela in concomitanza con CoAprovel (vedi 4.5).

Non vi è evidenza che irbesartan riduca o prevenga l'iposodiemia indotta da diuretici. L'ipocloremia che si può verificare è generalmente di lieve entità e non richiede alcun trattamento.

I tiazidici possono ridurre l'eliminazione urinaria di calcio e possono causare un aumento intermittente e lieve nei livelli di calcio sierico in assenza di malattie identificate del metabolismo del calcio. Una spiccata ipercalcemia può rivelare un iperparatiroidismo non manifesto. La terapia con i tiazidici deve essere interrotta prima di effettuare esami della funzione paratiroidea.

È stato dimostrato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, causando ipomagnesemia.

Esame antidoping: l'idroclorotiazide contenuta in questo prodotto può dare risultati falsi positivi all'esame antidoping.

Avvertenze generali: in pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con scompenso cardiaco congestizio grave o con patologie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta. Sebbene la possibilità di effetti simili non possa essere esclusa con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, questi effetti non sono stati

documentati con CoAprovel. Come per qualsiasi antipertensivo, un eccessivo calo della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica, può determinare infarto miocardico o ictus.

Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide si possono manifestare in pazienti con o senza precedente storia di allergie o asma bronchiale; tuttavia, nei primi, tali reazioni sono più probabili.

Con l'uso dei diuretici tiazidici è stata descritta insorgenza e/o peggioramento del lupus erythematosus sistemico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Altri antipertensivi: l'effetto antipertensivo di CoAprovel può aumentare con l'uso concomitante di altri antipertensivi. Irbesartan ed idroclorotiazide (a dosaggi fino a 300 mg di irbesartan/25 mg di idroclorotiazide) sono stati somministrati con sicurezza con altri antipertensivi, compresi calcio-antagonisti e beta-bloccanti adrenergici. Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può determinare ipovolemia e, se questa non viene corretta prima (vedi 4.4), può comportare il rischio di ipotensione all'inizio della terapia con irbesartan con o senza diuretici tiazidici.

Litio: è stato riscontrato un aumento reversibile delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio quando questo sia somministrato in concomitanza con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici con aumento del rischio di tossicità da litio con CoAprovel. La somministrazione concomitante di litio e CoAprovel deve essere fatta con precauzione ed è raccomandato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Farmaci che influenzano i livelli di potassio: la deplezione di potassio determinata da idroclorotiazide è attenuata dall'effetto di risparmio del potassio indotto da irbesartan. Tuttavia, questo effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico sarebbe potenziato da altri farmaci che inducono una perdita di potassio e ipopotassiemia (altri potassiuretici, lassativi, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, derivati dell'acido salicilico). Di contro, in base all'esperienza con altri farmaci che riducono l'attività del sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei diuretici risparmiatori di potassio, dei supplementi di potassio, dei sostituti salini che contengono potassio o di altri farmaci in grado di aumentare i livelli sierici di potassio (es. eparina sodica) può causare incrementi della potassiemia.

Farmaci influenzati da alterazioni della potassiemia: nei casi in cui CoAprovel è somministrato in associazione con altri medicinali potenzialmente pericolosi in caso di alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici), si raccomanda un monitoraggio periodico della potassiemia.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di irbesartan: in maschi volontari sani, la farmacocinetica della digossina non è stata alterata da somministrazione concomitante di una dose di irbesartan pari a 150 mg. La farmacocinetica di irbesartan non è stata alterata dalla somministrazione concomitante di idroclorotiazide. Irbesartan è principalmente metabolizzato dall'enzima *CYP*2C9 e, per una quota minore, attraverso la glucuronizzazione. È improbabile che l'inibizione della glucoronil trasferasi porti ad interazioni clinicamente significative. Sono state osservate interazioni *in vitro* tra irbesartan e warfarin, tolbutamide (substrati del *CYP*2C9) e nifedipina (inibitore del *CYP*2C9). Tuttavia, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche significative in seguito a somministrazioni concomitanti di irbesartan con warfarin in volontari sani maschi. La farmacocinetica di irbesartan non è influenzata dalla contemporanea somministrazione di nifedipina. Non sono stati valutati gli effetti degli induttori del *CYP*2C9 come la rifampicina sulla farmacocinetica di irbesartan. In base ai dati *in vitro*, non dovrebbe verificarsi alcuna interazione con farmaci il cui metabolismo dipenda dagli isoenzimi del citocromo P450: *CYP*1A1, *CYP*1A2, *CYP*2A6, *CYP*2B6, *CYP*2D6, *CYP*2E1 o *CYP*3A4.

Ulteriori informazioni sulle interazioni di idroclorotiazide: quando somministrati in concomitanza, i seguenti farmaci possono interagire con i diuretici tiazidici:

Alcool, barbiturici o narcotici: si può verificare il potenziamento dell'ipertensione ortostatica;

Farmaci antidiabetici (antidiabetici orali e insulina): può essere richiesto un aggiustamento posologico dell'antidiabetico (vedi 4.4);

Colestiramina e colestipol: l'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza delle resine a scambio anionico;

Corticosteroidi, ACTH: può essere aumentata la deplezione degli elettroliti, in particolare del potassio;

Glicosidi digitalici: l'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia indotta dai tiazidici favoriscono la comparsa di aritmie cardiache da digitale (vedi 4.4);

Farmaci antinfiammatori non steroidei: in alcuni pazienti la somministrazione di un farmaco antinfiammatorio non steroideo può ridurre gli effetti diuretici, sodiuretici e antipertensivi dei diuretici tiazidici;

Amine pressorie (es. noradrenalina): l'effetto delle amine pressorie può essere diminuito, ma non tanto da precluderne l'uso;

Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (es. tubocurarina): l'effetto dei rilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide;

Farmaci antigottosi: potrà essere necessario un aggiustamento posologico dei farmaci antigottosi visto che l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Un aumento nel dosaggio di probenecid o sulfinpirazone può essere necessario. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo;

Sali di calcio: i diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Se è necessario somministrare supplementi di calcio, la calcemia deve essere controllata ed il dosaggio di calcio modificato di conseguenza;

Altre interazioni: i tiazidici possono aumentare l'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido. I farmaci anticolinergici (es. atropina, beperiden), possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico attraverso una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico. I tiazidici possono aumentare il rischio di effetti indesiderati da amantidina. I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di farmaci citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato) e potenziare il loro effetto mielodepressivo.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: CoAprovel è controindicato in gravidanza.

Sebbene non vi siano esperienze con CoAprovel in donne in stato di gravidanza, l'esposizione *in utero* ad inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina somministrati durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza è associata a lesioni o morte del feto. Come per ogni altro farmaco che agisce direttamente sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, CoAprovel non deve essere somministrato durante la gravidanza.

I tiazidici attraversano la barriera placentare e si ritrovano nel cordone ombelicale potendo determinare alterazioni a carico degli elettroliti del feto ed altre possibili reazioni osservate negli adulti. È stato documentato come l'uso da parte della madre di tiazidici abbia causato casi di trombocitopenia neonatale o ittero fetale o neonatale.

Per evitare il rischio associato all'esposizione fetale durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza le pazienti dovranno essere indirizzate ad un'adeguata terapia alternativa prima di pianificare una gravidanza.

Se durante la terapia sopraggiunge una gravidanza, CoAprovel dovrà essere sospeso appena possibile (vedi 4.3).

Allattamento: a causa dei potenziali effetti secondari sul bambino, CoAprovel è controindicato durante l'allattamento (vedi 4.3). Non è noto se irbesartan sia escreto nel latte umano. Irbesartan è escreto nel latte dei ratti. I tiazidici si ritrovano nel latte umano e possono inibire la lattazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

L'influenza di CoAprovel sulla capacità di guida e sull'uso di macchinari non è stata studiata; ma in relazione alle sue proprietà farmacodinamiche è improbabile che CoAprovel influenzi tali capacità. In caso di guida di veicoli o uso di macchinari, è da tener presente che occasionalmente vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento dell'ipertensione.

4.8 Effetti indesiderati

In pazienti in trattamento con CoAprovel gli effetti indesiderati sono generalmente modesti e transitori.

In studi clinici condotti con irbesartan in associazione a idroclorotiazide e controllati con placebo, l'interruzione del trattamento dovuto ad eventi avversi, clinici o alterazione dei parametri di laboratorio è stata meno frequente nei pazienti trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide, rispetto ai pazienti trattati con placebo. L'incidenza degli eventi avversi non è risultata correlata con il sesso, l'età, la razza o la posologia.

Nella tabella seguente sono riportati gli eventi clinici avversi, con correlazione probabile, possibile o incerta alla terapia, riscontrati nell'1% o più dei pazienti ipertesi trattati con differenti dosaggi (range: da 37,5 mg/6,25 mg a 300 mg/25 mg di irbesartan/idroclorotiazide) in studi clinici controllati con placebo:

	% di Pazienti	
Eventi Avversi	**Irbesartan/HCTZ n=898**	**Placebo n=236**
Cefalea	6,6	10,2
Vertigini	5,6	3,8
Astenia	4,9 *	1,7
nausea/vomito	1,8	0,0
disturbi urinari	1,4	0,8

* Differenza statisticamente significativa tra il gruppo irbesartan/HCTZ ed il gruppo placebo.

Altri eventi clinici probabilmente o possibilmente correlati, o di incerta correlazione alla terapia verificatisi con frequenza da 0,5% a < 1% e con un'incidenza leggermente superiore in pazienti trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide rispetto a pazienti trattati con placebo sono: edema, disfunzione sessuale, diarrea, vertigini (ortostatiche), vampate, modificazioni della libido, tachicardia, gonfiore delle estremità. Nessuno di questi eventi ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento.

In rari casi, in pazienti trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide, si sono verificate delle variazioni dei parametri di laboratorio generalmente associate alla terapia tiazidica (aumento di azotemia, creatinina e creatininchinasi, diminuzione di potassiemia e sodiemia). Queste variazioni sono state raramente significative.

Ulteriori informazioni relative ai singoli componenti: altri effetti indesiderati precedentemente riportati per ciascuno dei singoli componenti potrebbero essere potenziali effetti indesiderati per CoAprovel, anche se non osservati in studi clinici.

Irbesartan: eventi avversi (indipendentemente dalla correlazione al farmaco) si sono verificati con frequenza simile nei gruppi di trattamento irbesartan e placebo, con l'eccezione di cefalea, traumi muscoloscheletrici e vampate. La cefalea si è riscontrata con frequenza significativamente maggiore nel gruppo trattato con placebo. I traumi muscoloscheletrici di diverso tipo ed eziologia si sono verificati con incidenza significativamente maggiore nel gruppo irbesartan; questi eventi sono stati giudicati dagli sperimentatori come non correlati al farmaco. Le vampate si sono verificate nello 0,6%

dei pazienti trattati con irbesartan ed in nessuno dei pazienti trattati con placebo. La frequenza delle vampate non è stata correlata alla dose, né è stata accompagnata da altri segni clinici, e non è noto se esiste correlazione con irbesartan.

I seguenti ulteriori eventi avversi, indipendentemente dalla correlazione alla terapia, sono stati riportati con una frequenza ≥ 1% in studi clinici con irbesartan in monoterapia e questa non ha mostrato differenze statisticamente significative dal placebo: infezioni respiratorie, dolore muscoloscheletrico/mialgia, tosse, dolore toracico, dispepsia/pirosi gastrica, dolore addominale, rash, ansia/nervosismo, UTI.

Come con altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, dalla commercializzazione di irbesartan sono stati riportati rari casi di reazioni di ipersensibilità (orticaria, angioedema).

Nessuna variazione significativa dei parametri di laboratorio clinicamente rilevante è stata notata durante gli studi clinici controllati. Sebbene aumenti significativi della creatinchinasi plasmatica si sono verificati più frequentemente nei soggetti trattati con irbesartan rispetto al gruppo placebo (1,7% e 0,7% rispettivamente), nessuno di questi è stato classificato come grave, tale da richiedere interruzione del trattamento, o è stato associato ad eventi clinici muscoloscheletrici identificabili.

Idroclorotiazide: eventi avversi (indipendentemente dalla correlazione al farmaco) riportati con l'uso dell'idroclorotiazide in monoterapia includono: anoressia, perdita dell'appetito, irritazione gastrica, diarrea, costipazione, ittero (colestatico intraepatico), pancreatite, scialoadenite, xantopsia, leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, depressione midollare, reazioni di fotosensibilità, febbre, rash, reazioni lupoidi cutanee, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, orticaria, vasculite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea), reazioni anafilattiche, epidermolisi necro-tossica, difficoltà respiratoria (inclusi: polmonite ed edema polmonare), iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (incluse iposodiemia e ipopotassiemia), aumenti di colesterolo e trigliceridi, disfunzione renale, nefrite interstiziale, spasmo muscolare, debolezza, irrequietezza, visione offuscata transitoria, sensazione di testa vuota, ipotensione posturale, vertigine, parestesia, aritmie cardiache, disturbi del sonno, depressione.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio da CoAprovel. Il paziente deve essere strettamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e dipenderà dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla severità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere frequentemente controllati. Se sopraggiunge ipotensione il paziente deve essere posto supino e prontamente reintegrato con sali e liquidi.

Le principali manifestazioni da sovradosaggio di irbesartan sono ipotensione e tachicardia; potrebbe verificarsi anche bradicardia.

Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iposodiemia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. I principali segni e sintomi da sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi digitalici o di alcuni farmaci anti-aritmici.

Irbesartan non è dializzabile. La quantità di idroclorotiazide rimossa per emodialisi non è nota.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina-II, associazioni; Codice ATC: C09D A.

CoAprovel è un'associazione di un antagonista dei recettori dell'angiotensina-II, l'irbesartan e un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi determina un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in misura maggiore dei singoli componenti.

L'irbesartan è un antagonista, potente e selettivo, dei recettori dell'angiotensina-II (sottotipo AT_1), attivo per somministrazione orale. Il farmaco si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina-II mediati dai recettori AT_1, e ciò indipendentemente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina-II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina-II (AT_1) provoca un aumento dei livelli plasmatici di renina e angiotensina-II ed una riduzione nella concentrazione plasmatica dell'aldosterone. In pazienti non a rischio di squilibrio elettrolitico (vedi 4.4 e 4.5) la potassiemia non viene invece sostanzialmente modificata da irbesartan in monoterapia, ai dosaggi raccomandati. L'irbesartan non inibisce l'ACE (chininasi-II), un enzima che genera angiotensina-II e degrada la bradichinina con produzione di metaboliti inattivi. L'irbesartan nòn richiede un'attivazione metabolica per esercitare la propria attività farmacologica.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo tramite il quale i diuretici tiazidici esplicano i loro effetti antipertensivi non è completamente noto. I tiazidici agiscono sui meccanismi tubulari renali del riassorbimento degli elettroliti, aumentando in modo diretto l'escrezione di sodio e cloruro in quantità sostanzialmente equivalenti. L'azione diuretica di idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, e aumenta la secrezione di aldosterone, con il conseguente aumento di perdita di potassio e bicarbonato urinari e calo in potassio sierico. Presumibilmente bloccando il sistema di renina-angiotensina-aldosterone, la somministrazione concomitante di irbesartan tende a correggere la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con idroclorotiazide, la diuresi ha inizio entro 2 ore, il picco si presenta circa alla quarta ora, e l'effetto dura 6-12 ore circa.

All'interno del range terapeutico, l'associazione di idroclorotiazide e irbesartan determina una riduzione additiva della pressione arteriosa dose-dipendente. L'aggiunta di 12,5 mg di idroclorotiazide a 300 mg di irbesartan in monosomministrazione giornaliera in pazienti non adeguatamente controllati con irbesartan 300 mg in monoterapia ha determinato una ulteriore riduzione di 6,1 mm Hg della pressione arteriosa diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). L'associazione di irbesartan 300 mg e idroclorotiazide 12,5 mg determina una riduzione complessiva della pressione arteriosa sistolica/diastolica, rispetto al placebo, fino a 13,6/11,5 mm Hg.

In pazienti con ipertensione lieve-moderata la monosomministrazione giornaliera di 150 mg irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide ha prodotto una riduzione media di 12,9/6,9 mm Hg nella pressione arteriosa sistolica/diastolica rispetto al placebo (24 ore dopo la somministrazione). Il picco antipertensivo viene raggiunto dopo 3-6 ore. Il monitoraggio continuo nelle 24 ore della pressione arteriosa evidenzia che l'associazione 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide in monosomministrazione giornaliera produce una simile riduzione nei valori pressori nelle 24 ore, con una media di riduzione sistolica/diastolica, rispetto al placebo, nelle 24 ore di 15,8/10,0 mm Hg. Misurato con monitoraggio continuo nelle 24 ore l'effetto valle/picco di CoAprovel 150/12,5 mg è stato del 100%. Misurato col bracciale durante visita ambulatoriale l'effetto valle/picco è stato del 68% e del 76% per CoAprovel 150/12,5 mg e CoAprovel 300/12,5 mg, rispettivamente. Questi effetti sono stati osservati durante le 24 ore senza eccessivo abbassamento della pressione arteriosa al picco e sono coerenti con gli efficaci e sicuri abbassamenti della pressione arteriosa ottenuti con somministrazione unica giornaliera.

In pazienti non sufficientemente controllati con 25 mg di idroclorotiazide in monoterapia, l'aggiunta di irbesartan ha prodotto una ulteriore riduzione media nei valori sistolici/diastolici, rispetto al placebo, di 11,1/7,2 mm Hg.

L'effetto antipertensivo di irbesartan in associazione con idroclorotiazide si manifesta dopo la prima dose ed è evidente entro 1-2 settimane, con un massimo dell'effetto ottenibile entro 6-8 settimane. Negli studi a lungo termine, l'effetto di irbesartan e idroclorotiazide risulta costante per più di un anno. Sebbene non specificatamente studiato con CoAprovel l'ipertensione "rebound" non è stata osservata né con irbesartan né con idroclorotiazide.

L'effetto della combinazione di irbesartan ed idroclorotiazide sulla morbilità e la mortalità non è stato studiato. Studi epidemiologici hanno mostrato che il trattamento a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare.

L'efficacia di CoAprovel non è influenzata dall'età o dal sesso. Quando irbesartan viene somministrato inseme a basse dosi di idroclorotiazide (es. 12,5 mg/die), la risposta antipertensiva nei pazienti neri si approssima a quella dei pazienti non neri.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e irbesartan non ha alcuna influenza sulla farmacocinetica di entrambi.

Irbesartan e idroclorotiazide sono attivi per via orale come tali e non richiedono biotrasformazione per essere attivi. Dopo somministrazione orale di CoAprovel la biodisponibilità orale assoluta è del 60-80% per l'irbesartan e 50-80% per l'idroclorotiazide. Il cibo non influenza la biodisponibilità di CoAprovel. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo 1,5-2 ore dalla sommínistarzione orale per l'irbesartan e 1-2,5 ore per l'idroclorotiazide.

Il legame proteico è approssimativamente pari al 90% con una quota di legame alle cellule ematiche del tutto trascurabile. Il volume di distribuzione dell'irbesartan è di 53-93 litri. Il legame proteico per l'idroclorotiazide è del 68%, con volume di distribuzione apparente di 0,83-1,14 l/kg.

Irbesartan, nell'intervallo di dosaggio da 10-600 mg, mostra una farmacocinetica lineare e proporzionale al dosaggio. È stato osservato un incremento meno che proporzionale nell'assorbimento orale alle dosi superiori ai 600 mg; il meccanismo con cui ciò si determina risulta sconosciuto. La clearance corporea totale e quella renale sono rispettivamente di 157-176 e 3-3,5 ml/min. L'emivita di eliminazione terminale di irbesartan è di 11-15 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte entro 3 giorni dall'inizio delle monosomministrazioni giornaliere. Un ridotto accumulo di irbesartan (< 20%) viene osservato nel plasma dopo ripetute monosomministrazioni giornaliere. In uno studio, sono state osservate concentrazioni plasmatiche leggermente superiori nelle pazienti ipertese. In ogni caso, non sono emerse differenze nell'emivita né nell'accumulo di irbesartan. Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti. I valori di AUC e C_{max} dell'irbesartan sono risultati leggermente superiori anche in pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti giovani (18-40 anni). Comunque l'emivita finale non è risultata significativamente modificata. Non sono necessari, nei pazienti anziani, aggiustamenti del dosaggio. L'emivita plasmatica media di idroclorotiazide varia tra 5-15 ore.

Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan marcato con ^{14}C, una quota pari a 80-85% della radioattività plasmatica rilevata è attribuibile a irbesartan immodificato. Irbesartan viene metabolizzato per via epatica mediante ossidazione e glicurono-coniugazione. Il principale metabolita circolante (approssimativamente 6%) è l'irbesartan glucuronide. Studi *in vitro* indicano che irbesartan viene principalmente ossidato tramite il citocromo P450-enzima *CYP*2C9; l'isoenzima *CYP*3A4 ha un effetto trascurabile. L'irbesartan e i suoi metaboliti vengono eliminati sia per via biliare sia renale. Dopo somministrazione orale o endovenosa di irbesartan ^{14}C, il 20% circa della radioattività può essere rinvenuto nelle urine, mentre il rimanente è rilevabile nelle feci. Meno del 2% della dose assunta viene escreta nelle urine come irbesartan immodificato. L'idroclorotiazide non viene metabolizzata ma viene eliminata rapidamente per via renale. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata nelle 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, ed è escreta nel latte materno.

Insufficienza renale: in soggetti con insufficienza renale o in pazienti emodializzati, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Irbesartan non viene rimosso durante il processo di emodialisi. Viene riportato che nei pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min, l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide aumenta a 21 ore.

Insufficienza epatica: in soggetti con cirrosi di grado lieve-moderato, i parametri di farmacocinetica di irbesartan non risultano significativamente modificati. Non sono stati condotti studi su pazienti con insufficienza epatica grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Irbesartan/idroclorotiazide: la potenziale tossicità dell'associazione irbesartan/idroclorotiazide dopo somministrazione orale è stata valutata in ratti e macachi in studi fino a 6 mesi. Non ci sono state osservazioni tossicologiche di rilevanza per l'uso terapeutico umano.

Le seguenti modificazioni, osservate in ratti e macachi trattati con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide a 10/10 e a 90/90 mg/kg/die sono state anche osservate con uno dei due farmaci in monoterapia e/o erano secondarie a diminuzioni della pressione arteriosa (non sono state osservate interazioni tossicologiche significative):

- modificazioni renali, caratterizzate da lievi aumenti dell'uricemia e della creatininemia, e da iperplasia/ipertrofia dell'apparato juxtaglomerulare, che sono una conseguenza diretta dell'interazione di irbesartan col sistema renina-angiotensina;

- lievi diminuzioni dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito);

- discolorazioni gastriche, ulcere e necrosi focali della mucosa gastrica sono state osservate in pochi ratti in uno studio di tossicità a 6 mesi con irbesartan somministrato alla dose di 90 mg/kg/die, idroclorotiazide 90 mg/kg/die e irbesartan/idroclorotiazide 10/10 mg/kg/die. Queste lesioni non sono state osservate nei macachi;

- diminuzioni della potassiemia dovute all'idroclorotiazide e parzialmente prevenute quando questa era somministrata insieme con irbesartan.

La maggior parte degli effetti sopra riportati sembra sia dovuta all'attività farmacologica di irbesartan (blocco dell'inibizione del rilascio di renina indotto dall'angiotensina-II, con stimolazione delle cellule produttrici di renina) e si verifica anche con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Queste osservazioni sembrano non avere rilevanza sui dosaggi terapeutici di irbesartan/idroclorotiazide impiegati nell'uomo.

Nessun effetto teratogeno è stato osservato in ratti trattati con l'associazione di irbesartan e di idroclorotiazide alle dosi che producono tossicità materna. Gli effetti dell'associazione ibersartan/idroclorotiazide sulla fertilità non sono stati ancora valutati in studi sugli animali, dato che non si hanno evidenze di effetti sulla fertilità negli animali o nell'uomo sia con l'irbesartan sia con l'idroclorotiazide, se somministrati da soli. Tuttavia, un altro antagonista dell'angiotensina-II ha influenzato i parametri di fertilità quando somministrato da solo, in studi sugli animali. Queste evidenze sono state osservate anche con basse dosi di questo antagonista dell'angiotensina-II quando è stato somministrato insieme all'idroclorotiazide.

Non c'è evidenza di mutagenicità o clastogenicità con l'associazione irbesartan/idroclorotiazide. Il potenziale carcinogenico di irbesartan e idroclorotiazide in associazione non è stato valutato in studi sugli animali.

Irbesartan: ai dosaggi utilizzati in clinica non si riscontrano segni di tossicità sistemica o d'organo bersaglio. In studi di sicurezza preclinica, alte dosi di irbesartan (≥ 250 mg/kg/die nei ratti e ≥ 100 mg/kg/die nei macachi) hanno causato una riduzione di alcuni parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito). A dosi molto elevate (≥ 500 mg/kg/die) sono stati indotti da irbesartan, nel ratto e nel macaco alterazioni degenerative nei reni (come nefrite interstiziale, dilatazione tubulare, tubuli basofili, aumentate concentrazioni plasmatiche di urea e creatinina). Tali effetti vengono considerati secondari all'effetto ipotensivo del farmaco, che comporta una diminuita perfusione renale. Inoltre, l'irbesartan ha indotto iperplasia/ipertrofia delle cellule juxtaglomerulari (≥ 90 mg/kg/die nei ratti e ≥ 10 mg/kg/die nei macachi). Si considera che tutte queste alterazioni siano state indotte dall'azione farmacologica di irbesartan. L'iperplasia/ipertrofia delle cellule renali juxtaglomerulari non sembra avere rilevanza alle dosi terapeutiche di irbesartan utilizzate nell'uomo.

Non sono stati rilevati effetti di mutagenicità, clastogenicità o carcinogenicità.

Gli studi con irbesartan condotti su animali evidenziano effetti tossici transitori (dilatazione della pelvi renale, idrouretere e edema sottocutaneo) nei feti di ratto, che regrediscono dopo la nascita. Nei conigli ai dosaggi in grado di determinare tossicità materna, compresa la morte, sono stati riscontrati aborto o precoce riassorbimento dell'embrione. Non sono stati osservati effetti teratogeni né nel ratto né nel coniglio.

Idroclorotiazide: sebbene evidenze non certe di genotossicità e carcinogenicità siano state osservate in alcuni modelli sperimentali, la vasta esperienza di impiego nell'uomo con idroclorotiazide non ha evidenziato una correlazione tra il suo impiego e un aumento di neoplasie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, ossidi di ferro rosso e giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C e nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Le compresse di CoAprovel sono confezionate in astucci di cartone contenenti blister in PVC/PVDC/alluminio da 28, 56 o 98 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Nessuna particolare istruzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf
F-75008 Paris - Francia

8. NUMERI DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:
Sanofi Winthrop Industrie, 1 rue de la Vierge, F-33440 Ambarès, Francia

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 15 ottobre 1997 dalla Agence du Médicament (143-147 Boulevard Anatole France, 93200 Saint Denis).

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Testo del confezionamento secondario

CoAprovel 150/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

28 compresse

Per uso orale.

Ogni compressa contiene: irbesartan 150 mg, idroclorotiazide 12,5 mg, cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, E172.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf
F-75008 Paris - Francia

EU/0/00/000/000

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

Leggere attentamente il foglio illustrativo prima dell'uso.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

Conservare nel confezionamento originale.

Testo del blister

CoAprovel 150/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo del confezionamento secondario

CoAprovel 150/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

56 compresse

Per uso orale.

Ogni compressa contiene: irbesartan 150 mg, idroclorotiazide 12,5 mg, cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice còlloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, E172.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf
F-75008 Paris - Francia

EU/0/00/000/000

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

Leggere attentamente il foglio illustrativo prima dell'uso.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

Conservare nel confezionamento originale.

Testo del blister

CoAprovel 150/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo del confezionamento secondario

CoAprovel 300/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

98 compresse

Per uso orale.

Ogni compressa contiene: irbesartan 300 mg, idroclorotiazide 12,5 mg, cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, E172.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf
F-75008 Paris - Francia

EU/0/00/000/000

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

Leggere attentamente il foglio illustrativo prima dell'uso.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

Conservare nel confezionamento originale.

Testo del blister

CoAprovel 300/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo del confezionamento secondario

CoAprovel 300/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

28 compresse

Per uso orale.

Ogni compressa contiene: irbesartan 300 mg, idroclorotiazide 12,5 mg, cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, E172.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf
F-75008 Paris - Francia

EU/0/00/000/000

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

Leggere attentamente il foglio illustrativo prima dell'uso.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

Conservare nel confezionamento originale.

Testo del blister

CoAprovel 300/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo del confezionamento secondario

CoAprovel 300/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

56 compresse

Per uso orale.

Ogni compressa contiene: irbesartan 300 mg, idroclorotiazide 12,5 mg, cellulosa microcristallina, carmelloso'sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, E172.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf
F-75008 Paris - Francia

EU/0/00/000/000

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

Leggere attentamente il foglio illustrativo prima dell'uso.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

Conservare nel confezionamento originale.

Testo del blister

CoAprovel 300/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Testo del confezionamento secondario

CoAprovel 300/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

98 compresse

Per uso orale.

Ogni compressa contiene: irbesartan 300 mg, idroclorotiazide 12,5 mg, cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, E172.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf
F-75008 Paris - Francia

EU/0/00/000/000

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

Leggere attentamente il foglio illustrativo prima dell'uso.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

Conservare nel confezionamento originale.

Testo del blister

CoAprovel 300/12,5 mg compresse

irbesartan/idroclorotiazide

Lotto numero:
Data di scadenza: *{mese/anno}*

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

CoAprovel 150/12,5 mg compresse

Irbesartan/idroclorotiazide

LEGGERE ATTENTAMENTE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO

Questo medicinale le è stato prescritto dal suo medico. L'uso è strettamente personale. In questo foglio illustrativo troverà una serie di informazioni necessarie all'assunzione del farmaco. Se ha domande e se vuole ulteriori informazioni si rivolga al suo medico o al suo farmacista. Conservi questo foglio illustrativo per tutto il periodo della terapia con CoAprovel, potrebbe volerlo leggere di nuovo.

COMPOSIZIONE

I principi attivi contenuti nelle compresse di CoAprovel sono l'irbesartan e l'idroclorotiazide. Ogni compressa di CoAprovel 150/12,5 mg contiene 150 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Le compresse contengono i seguenti eccipienti: cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, ossidi di ferro rosso e giallo (E172).

Le compresse di CoAprovel sono fornite in confezioni blister da 28, 56 o 98.

CLASSE DI APPARTENENZA DEL FARMACO

CoAprovel è un'associazione di due sostanze attive: l'irbesartan e l'idroclorotiazide.

L'irbesartan appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. L'angiotensina-II è una sostanza prodotta nell'organismo che si lega ai suoi recettori, localizzati nei vasi sanguigni, causando un restringimento di quest'ultimi. Ciò porta ad un aumento della pressione arteriosa. Irbesartan previene il legame dell'angiotensina-II con questi recettori, causando un rilassamento dei vasi sanguigni e un abbassamento della pressione arteriosa.

L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di medicinali (i cosiddetti diuretici tiazidici) che determinano una aumentata produzione di urina con conseguente abbassamento della pressione arteriosa.

I due principi attivi di CoAprovel agiscono insieme determinando un abbassamento dei valori pressori che è maggiore di quello provocato dai singoli farmaci se somministrati singolarmente.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf
F-75008 Paris - Francia

PRODUTTORE

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1 rue de la Vierge
F-33440 Ambarès - Francia

QUANDO DEVE ESSERE UTILIZZATO CoAprovel?

CoAprovel è usato per il trattamento della pressione alta (ipertensione) quando l'associazione di due sostanze attive è ritenuta più appropriata. Questo è normalmente il caso in cui il trattamento con una sostanza attiva da sola non ha controllato adeguatamente la sua pressione arteriosa.

Il suo medico ha riscontrato che la sua pressione arteriosa è al di sopra della norma per la sua età. La pressione alta, se trascurata, può danneggiare i vasi sanguigni in una serie di organi come il cuore, i reni, il cervello e gli occhi. In alcuni casi, può portare all'infarto, all'insufficienza renale o cardiaca, all'ictus o alla cecità. Generalmente, la pressione alta è asintomatica prima che il danno si manifesti. Quindi il controllo della pressione sanguigna è necessario per verificare la normalità dei valori.

La pressione alta può essere trattata e controllata con farmaci come CoAprovel. Il suo medico le avrà anche raccomandato uno stile di vita appropriato per aiutarla ad abbassare la pressione (perdere peso, evitare di fumare, ridurre il consumo di alcolici e limitare il consumo di sale). Il suo medico avrà anche incoraggiato un'attività fisica regolare e leggera (non eccessiva) come il camminare ed il nuoto.

INFORMAZIONI IMPORTANTI DA CONOSCERE PRIMA DI PRENDERE CoAprovel

Quando non deve essere usato CoAprovel?

Non prenda CoAprovel in caso di:

- gravidanza in atto o presunta,
- gravidanza programmata,
- allattamento al seno,
- gravi problemi al fegato o ai reni (rivolgersi al proprio medico curante in caso di dubbio),
- difficoltà ad urinare,
- condizione associata a un persistente elevato livello di calcio o a un basso livello di potassio nel sangue,
- allergia ad uno qualsiasi dei componenti (vedi 'Composizione') o ai farmaci derivati dalla sulfonamide.

In caso si verifichi una di queste condizioni, chieda consiglio al suo medico o al suo farmacista.

Altre precauzioni appropriate da conoscere prima dell'uso

Esistono determinate condizioni attuali o precedenti che richiedono un'attenzione particolare prima e durante l'assunzione di CoAprovel. Quindi, prima di assumere il farmaco, informi il suo medico se soffre di:

- vomito o diarrea eccessivi,
- disturbi renali, compreso il trapianto renale,
- disturbi cardiaci,
- disturbi epatici,
- diabete,
- lupus eritematoso (anche conosciuto come lupus o LES).

Deve anche avvisare il suo medico se segue una dieta a basso contenuto di sale.

Sintomi come sete eccessiva, bocca secca, debolezza generale, sonnolenza, dolore muscolare o crampi, nausea, vomito, o un battito cardiaco eccessivamente veloce possono indicare un effetto eccessivo dell'idroclorotiazide (contenuta in CoAprovel): in tali casi è necessario che consulti il suo medico curante.

In caso di interventi chirurgici o di anestesia, si assicuri che il medico sia al corrente che lei sta prendendo le compresse di CoAprovel.

L'idroclorotiazide, contenuta in questo prodotto, può dare dei risultati falsi positivi all'esame antidoping.

È POSSIBILE ASSUMERE CoAprovel INSIEME AD ALTRI FARMACI?

Informi il suo medico che lei sta prendendo altri farmaci, compresi quelli che non richiedono ricetta medica.

Farmaci diuretici come l'idroclorotiazide contenuta in CoAprovel possono interagire con altri farmaci. Le preparazioni che contengono il litio non devono essere prese insieme con CoAprovel, se non sotto stretto controllo medico. Si consigliano precauzioni speciali (es. analisi del sangue) se sta prendendo supplementi di potassio, sostitutivi del sale che contengono potassio o risparmiatori di potassio, altri diuretici, alcuni lassativi, farmaci per il trattamento della gotta, supplementi di vitamina D, medicinali per controllare il battito cardiaco o per il diabete (farmaci per uso orale o insulina). È anche importante per il suo medico curante saper che lei sta prendendo altri farmaci per ridurre la pressione del sangue, steroidi, farmaci per curare il cancro, farmaci per il dolore o per l'artrite.

È POSSIBILE USARE CoAprovel IN GRAVIDANZA O DURANTE L'ALLATTAMENTO AL SENO?

L'uso di CoAprovel durante la gravidanza o l'allattamento è sconsigliato (veda "Quando non deve essere assunto CoAprovel?").

È POSSIBILE GUIDARE O UTILIZZARE MACCHINARI MENTRE SI STA PRENDENDO CoAprovel?

È improbabile che CoAprovel influenzi la capacità di guidare autoveicoli o di usare macchinari. Tuttavia, occasionalmente vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento della pressione alta. Se ciò le capita deve consultare il suo medico curante prima di intraprendere tali attività.

IN CHE MODO DEVE PRENDERE CoAprovel?

Le compresse devono essere prese regolarmente, come indicato dal suo medico.

Generalmente CoAprovel sarà prescritto dal suo medico qualora la terapia antipertensiva precedente non abbia fornito un adeguato abbassamento della pressione del sangue. Il suo medico le consiglierà come passare dal trattamento precedente a quello con CoAprovel.

Il dosaggio normale di CoAprovel è una compressa al giorno. Si dovrebbe raggiungere l'effetto massimo di abbassamento della pressione del sangue dopo 6-8 settimane dall'inizio del trattamento. Nel caso la pressione sanguigna non dovesse abbassarsi adeguatamente con CoAprovel, il suo medico può prescrivere in aggiunta un altro farmaco.

CoAprovel può essere preso con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite bevendo dell'acqua. Deve cercare di prendere il farmaco alla stessa ora tutti giorni. È importante continuare la terapia salvo diversa indicazione del suo medico.

CoAprovel non deve essere somministrato ai bambini (< 18 anni).

SOVRADOSAGGIO

In caso di assunzione eccessiva del farmaco, o se un bambino ingerisce le compresse, contattati il suo medico immediatamente.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA COMPRESSA

Se dimentica di prendere una dose del farmaco, prosegua normalmente con la terapia. Non assuma una doppia dose per compensare la dose mancata.

CI SONO EFFETTI COLLATERALI QUANDO SI PRENDE CoAprovel?

Tutti i medicinali possono causare effetti collaterali.

Gli effetti collaterali causati da CoAprovel sono generalmente rari e temporanei. Sono generalmente di entità lieve e non richiedono l'interruzione della terapia.

Negli studi clinici, i sintomi o sensazioni più spesso segnalati da pazienti in trattamento con CoAprovel o placebo (compresse di zucchero) sono stati: mal di testa, vertigini, affaticamento, nausea/vomito, o disturbi urinari. Di questi sintomi, solamente l'affaticamento è stato segnalato più spesso in pazienti in trattamento con CoAprovel rispetto a pazienti trattati con placebo.

Come per ogni associazione di due sostanze attive gli effetti collaterali associati con ciascuna dei componenti non possono essere esclusi. Negli studi clinici con irbesartan da solo, disturbi minori più facilmente correlati all'attività fisica (come stiramenti muscolari e slogature) e, in rare occasioni, vampate, sono stati riportati più spesso nei pazienti che prendevano irbesartan rispetto a quelli che prendevano placebo (compresse di zucchero). Non è chiaro se questi siano stati causati dal farmaco. I sintomi o le sensazioni più spesso riportate dai pazienti che prendevano irbesartan o placebo sono stati: infezioni respiratorie (come raffreddori o influenza), dolori (come mal di testa e dolori muscolari), e vertigini. Nessuno di questi è stato riferito più spesso nei pazienti che prendevano irbesartan rispetto a quelli che prendevano placebo.

Raramente, pazienti che prendono farmaci simili hanno sviluppato un gonfiore localizzato del viso, delle labbra e/o della lingua. Questo può verificarsi talvolta anche per irbesartan. Se pensa che ciò le stia accadendo o se ha difficoltà a respirare smetta di prendere CoAprovel e richiami immediatamente l'attenzione di un medico.

L'altro componente di CoAprovel (l'idroclorotiazide) è stato associato raramente a degli effetti collaterali più gravi che riguardano il sangue, la pelle o i reni. Anche se ciò non è stato osservato con CoAprovel, il verificarsi di questi effetti collaterali non può essere escluso.

Se avverte sintomi o sensazioni anormali, mentre è in terapia con CoAprovel, deve consultare il suo medico o il farmacista e chiedere il loro consiglio.

COME VANNO CONSERVATE LE COMPRESSE DI CoAprovel

Tenere tutti i farmaci fuori dalla portata dei bambini.

Conservare le compresse di CoAprovel a temperature non superiori ai 30°C e nel confezionamento originale.

La scadenza è stampata sull'esterno della confezione e sul blister. Non assumere il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. Non rimuovere le compresse dal blister prima dell'assunzione.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO

ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sulla sua malattia o sul trattamento, chieda al suo medico o al farmacista.

Per ulteriori informazioni su questo prodotto, contattati il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
S.A. SANOFI-PHARMA N.V.
Avenue de la Métrologie, 5 /
Metrologielaan, 5
B-1130 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tel. : +32 2 240 06 30

Danmark
SANOFI WINTHROP A/S
Naverland 2
DK-2600 Glostrup
Tel. : +45 43 46 63 01

Deutschland
SANOFI WINTHROP GMBH
Augustenstraße 10
D-80333 München
Tel. : +49 89 52 39 50

Ελλάδα
SANOFI WINTHROP AE
1° χλμ. Λεωφ. Παιανίας - Μαρκοπούλου
GR-19002 Παιανία Αττικής
Τηλ. : +30 1 66 98 500

España
SANOFI WINTHROP, S.A.
Edificio Marina Village
Avda. Litoral Mar, 12-14
5ª Planta
E-08005 Barcelona
Tel. : +34 93 485 94 00

France
SANOFI WINTHROP
9, rue du Président Allende
F-94258 Gentilly Cedex
Tel. : +33 1 41 24 60 00

Ireland
SANOFI WINTHROP IRELAND LTD
United Drug House
Belgard Road
IRL-Tallaght-Dublin 24
Tel. : +353 1 462 1853

Italia
SANOFI WINTHROP S.P.A.
Via G.B. Piranesi, 38
I-20137 Milano
Tel. +39 02 739 41

Luxembourg/Luxemburg
S.A. SANOFI PHARMA N.V.
Avenue de la Métrologie, 5 /
Metrologielaan, 5
B-1130 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Belgium
Tel. : +32 2 240 06 30

Nederland
SANOFI B.V.
Govert van Wijnkade 48
NL-3144 EG Maassluis
Tel. : +31 10 593 12 11

Österreich
SANOFI WINTHROP GES.M.B.H.
Koppstrasse 116
A-1160 Wien
Tel. : +43 1 49 50 200 0

Portugal
SANOFI WINTHROP
PRODUTOS FARMACÊUTICOS, LDA.
Apartado 4
P-2775 Carcavelos
Tel. +351 1 445 88 00

Suomi/Finland
OY SANOFI WINTHROP AB
Vattuniemenranta 2/
Hallonnässtranden 2
FIN-00210 Helsinki/Helsingfors
Puh/Tel. : +358 9 86 23 33 00

Sverige
SANOFI WINTHROP AB
Pyramidvägen 2B
Box 1403
S-171 27 Solna
Tel. : +46 8 470 18 00

United Kingdom
SANOFI WINTHROP LTD
One Onslow Street
Guildford
Surrey GU1 4YS-UK
Tel. : +44 1483 505515

CoAprovel 300/12,5 mg compresse

Irbesartan/idroclorotiazide

LEGGERE ATTENTAMENTE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRIMA DI INIZIARE IL TRATTAMENTO

Questo medicinale le è stato prescritto dal suo medico. L'uso è strettamente personale. In questo foglio illustrativo troverà una serie di informazioni necessarie all'assunzione del farmaco. Se ha domande e se vuole ulteriori informazioni si rivolga al suo medico o al suo farmacista. Conservi questo foglio illustrativo per tutto il periodo della terapia con CoAprovel, potrebbe volerlo leggere di nuovo.

COMPOSIZIONE

I principi attivi contenuti nelle compresse di CoAprovel sono l'irbesartan e l'idroclorotiazide. Ogni compressa di CoAprovel 300/12,5 mg contiene 300 mg di irbesartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Le compresse contengono i seguenti eccipienti: cellulosa microcristallina, carmelloso sodico reticolato, lattosio monoidrato, magnesio stearato, silice colloidale idrata, amido di mais pregelatinizzato, ossidi di ferro rosso e giallo (E172).

Le compresse di CoAprovel sono fornite in confezioni blister da 28, 56 o 98.

CLASSE DI APPARTENENZA DEL FARMACO

CoAprovel è un'associazione di due sostanze attive: l'irbesartan e l'idroclorotiazide.

L'irbesartan appartiene ad un gruppo di farmaci conosciuti come antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II. L'angiotensina-II è una sostanza prodotta nell'organismo che si lega ai suoi recettori, localizzati nei vasi sanguigni, causando un restringimento di quest'ultimi. Ciò porta ad un aumento della pressione arteriosa. Irbesartan previene il legame dell'angiotensina-II con questi recettori, causando un rilassamento dei vasi sanguigni e un abbassamento della pressione arteriosa.

L'idroclorotiazide appartiene ad un gruppo di medicinali (i cosiddetti diuretici tiazidici) che determinano una aumentata produzione di urina con conseguente abbassamento della pressione arteriosa.

I due principi attivi di CoAprovel agiscono insieme determinando un abbassamento dei valori pressori che è maggiore di quello provocato dai singoli farmaci se somministrati singolarmente.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
32-34 rue Marbeuf
F-75008 Paris - Francia

PRODUTTORE

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
1 rue de la Vierge
F-33440 Ambarès - Francia

QUANDO DEVE ESSERE UTILIZZATO CoAprovel?

CoAprovel è usato per il trattamento della pressione alta (ipertensione) quando l'associazione di due sostanze attive è ritenuta più appropriata. Questo è normalmente il caso in cui il trattamento con una sostanza attiva da sola non ha controllato adeguatamente la sua pressione arteriosa.

Il suo medico ha riscontrato che la sua pressione arteriosa è al di sopra della norma per la sua età. La pressione alta, se trascurata, può danneggiare i vasi sanguigni in una serie di organi come il cuore, i reni, il cervello e gli occhi. In alcuni casi, può portare all'infarto, all'insufficienza renale o cardiaca, all'ictus o alla cecità. Generalmente, la pressione alta è asintomatica prima che il danno si manifesti. Quindi il controllo della pressione sanguigna è necessario per verificare la normalità dei valori.

La pressione alta può essere trattata e controllata con farmaci come CoAprovel. Il suo medico le avrà anche raccomandato uno stile di vita appropriato per aiutarla ad abbassare la pressione (perdere peso, evitare di fumare, ridurre il consumo di alcolici e limitare il consumo di sale). Il suo medico avrà anche incoraggiato un'attività fisica regolare e leggera (non eccessiva) come il camminare ed il nuoto.

INFORMAZIONI IMPORTANTI DA CONOSCERE PRIMA DI PRENDERE CoAprovel

Quando non deve essere usato CoAprovel?

Non prenda CoAprovel in caso di:

- gravidanza in atto o presunta,
- gravidanza programmata,
- allattamento al seno,
- gravi problemi al fegato o ai reni (rivolgersi al proprio medico curante in caso di dubbio),
- difficoltà ad urinare,
- condizione associata a un persistente elevato livello di calcio o a un basso livello di potassio nel sangue,
- allergia ad uno qualsiasi dei componenti (vedi 'Composizione') o ai farmaci derivati dalla sulfonamide.

In caso si verifichi una di queste condizioni, chieda consiglio al suo medico o al suo farmacista.

Altre precauzioni appropriate da conoscere prima dell'uso

Esistono determinate condizioni attuali o precedenti che richiedono un'attenzione particolare prima e durante l'assunzione di CoAprovel. Quindi, prima di assumere il farmaco, informi il suo medico se soffre di:

- vomito o diarrea eccessivi,
- disturbi renali, compreso il trapianto renale,
- disturbi cardiaci,
- disturbi epatici,
- diabete,
- lupus eritematoso (anche conosciuto come lupus o LES).

Deve anche avvisare il suo medico se segue una dieta a basso contenuto di sale.

Sintomi come sete eccessiva, bocca secca, debolezza generale, sonnolenza, dolore muscolare o crampi, nausea, vomito, o un battito cardiaco eccessivamente veloce possono indicare un effetto eccessivo dell'idroclorotiazide (contenuta in CoAprovel): in tali casi è necessario che consulti il suo medico curante.

In caso di interventi chirurgici o di anestesia, si assicuri che il medico sia al corrente che lei sta prendendo le compresse di CoAprovel.

L'idroclorotiazide, contenuta in questo prodotto, può dare dei risultati falsi positivi all'esame antidoping.

È POSSIBILE ASSUMERE CoAprovel INSIEME AD ALTRI FARMACI?

Informi il suo medico che lei sta prendendo altri farmaci, compresi quelli che non richiedono ricetta medica.

Farmaci diuretici come l'idroclorotiazide contenuta in CoAprovel possono interagire con altri farmaci. Le preparazioni che contengono il litio non devono essere prese insieme con CoAprovel, se non sotto stretto controllo medico. Si consigliano precauzioni speciali (es. analisi del sangue) se sta prendendo supplementi di potassio, sostitutivi del sale che contengono potassio o risparmiatori di potassio, altri diuretici, alcuni lassativi, farmaci per il trattamento della gotta, supplementi di vitamina D, medicinali per controllare il battito cardiaco o per il diabete (farmaci per uso orale o insulina). È anche importante per il suo medico curante saper che lei sta prendendo altri farmaci per ridurre la pressione del sangue, steroidi, farmaci per curare il cancro, farmaci per il dolore o per l'artrite.

È POSSIBILE USARE CoAprovel IN GRAVIDANZA O DURANTE L'ALLATTAMENTO AL SENO?

L'uso di CoAprovel durante la gravidanza o l'allattamento è sconsigliato (veda "Quando non deve essere assunto CoAprovel?").

È POSSIBILE GUIDARE O UTILIZZARE MACCHINARI MENTRE SI STA PRENDENDO CoAprovel?

È improbabile che CoAprovel influenzi la capacità di guidare autoveicoli o di usare macchinari. Tuttavia, occasionalmente vertigini o stanchezza possono verificarsi durante il trattamento della pressione alta. Se ciò le capita deve consultare il suo medico curante prima di intraprendere tali attività.

IN CHE MODO DEVE PRENDERE CoAprovel?

Le compresse devono essere prese regolarmente, come indicato dal suo medico.

Generalmente CoAprovel sarà prescritto dal suo medico qualora la terapia antipertensiva precedente non abbia fornito un adeguato abbassamento della pressione del sangue. Il suo medico le consiglierà come passare dal trattamento precedente a quello con CoAprovel.

Il dosaggio normale di CoAprovel è una compressa al giorno. Si dovrebbe raggiungere l'effetto massimo di abbassamento della pressione del sangue dopo 6-8 settimane dall'inizio del trattamento. Nel caso la pressione sanguigna non dovesse abbassarsi adeguatamente con CoAprovel, il suo medico può prescrivere in aggiunta un altro farmaco.

CoAprovel può essere preso con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite bevendo dell'acqua. Deve cercare di prendere il farmaco alla stessa ora tutti giorni. È importante continuare la terapia salvo diversa indicazione del suo medico.

CoAprovel non deve essere somministrato ai bambini (< 18 anni).

SOVRADOSAGGIO

In caso di assunzione eccessiva del farmaco, o se un bambino ingerisce le compresse, contattati il suo medico immediatamente.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA COMPRESSA

Se dimentica di prendere una dose del farmaco, prosegua normalmente con la terapia. Non assuma una doppia dose per compensare la dose mancata.

CI SONO EFFETTI COLLATERALI QUANDO SI PRENDE CoAprovel?

Tutti i medicinali possono causare effetti collaterali.

Gli effetti collaterali causati da CoAprovel sono generalmente rari e temporanei. Sono generalmente di entità lieve e non richiedono l'interruzione della terapia.

Negli studi clinici, i sintomi o sensazioni più spesso segnalati da pazienti in trattamento con CoAprovel o placebo (compresse di zucchero) sono stati: mal di testa, vertigini, affaticamento, nausea/vomito, o disturbi urinari. Di questi sintomi, solamente l'affaticamento è stato segnalato più spesso in pazienti in trattamento con CoAprovel rispetto a pazienti trattati con placebo.

Come per ogni associazione di due sostanze attive gli effetti collaterali associati con ciascuna dei componenti non possono essere esclusi. Negli studi clinici con irbesartan da solo, disturbi minori più facilmente correlati all'attività fisica (come stiramenti muscolari e slogature) e, in rare occasioni, vampate, sono stati riportati più spesso nei pazienti che prendevano irbesartan rispetto a quelli che prendevano placebo (compresse di zucchero). Non è chiaro se questi siano stati causati dal farmaco. I sintomi o le sensazioni più spesso riportate dai pazienti che prendevano irbesartan o placebo sono stati: infezioni respiratorie (come raffreddori o influenza), dolori (come mal di testa e dolori muscolari), e vertigini. Nessuno di questi è stato riferito più spesso nei pazienti che prendevano irbesartan rispetto a quelli che prendevano placebo.

Raramente, pazienti che prendono farmaci simili hanno sviluppato un gonfiore localizzato del viso, delle labbra e/o della lingua. Questo può verificarsi talvolta anche per irbesartan. Se pensa che ciò le stia accadendo o se ha difficoltà a respirare smetta di prendere CoAprovel e richiami immediatamente l'attenzione di un medico.

L'altro componente di CoAprovel (l'idroclorotiazide) è stato associato raramente a degli effetti collaterali più gravi che riguardano il sangue, la pelle o i reni. Anche se ciò non è stato osservato con CoAprovel, il verificarsi di questi effetti collaterali non può essere escluso.

Se avverte sintomi o sensazioni anormali, mentre è in terapia con CoAprovel, deve consultare il suo medico o il farmacista e chiedere il loro consiglio.

COME VANNO CONSERVATE LE COMPRESSE DI CoAprovel

Tenere tutti i farmaci fuori dalla portata dei bambini.

Conservare le compresse di CoAprovel a temperature non superiori ai 30°C e nel confezionamento originale.

La scadenza è stampata sull'esterno della confezione e sul blister. Non assumere il farmaco dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. Non rimuovere le compresse dal blister prima dell'assunzione.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO

ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sulla sua malattia o sul trattamento, chieda al suo medico o al farmacista.

Per ulteriori informazioni su questo prodotto, contattati il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
S.A. SANOFI-PHARMA N.V.
Avenue de la Métrologie, 5 /
Metrologielaan, 5
B-1130 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tel. : +32 2 240 06 30

Danmark
SANOFI WINTHROP A/S
Naverland 2
DK-2600 Glostrup
Tel. : +45 43 46 63 01

Deutschland
SANOFI WINTHROP GMBH
Augustenstraße 10
D-80333 München
Tel. : +49 89 52 39 50

Ελλάδα
SANOFI WINTHROP AE
1° χλμ. Λεωφ. Παιανίας - Μαρκοπούλου
GR-19002 Παιανία Αττικής
Τηλ. : +30 1 66 98 500

España
SANOFI WINTHROP, S.A.
Edificio Marina Village
Avda. Litoral Mar, 12-14
5ª Planta
E-08005 Barcelona
Tel. : +34 93 485 94 00

France
SANOFI WINTHROP
9, rue du Président Allende
F-94258 Gentilly Cedex
Tel. : +33 1 41 24 60 00

Ireland
SANOFI WINTHROP IRELAND LTD
United Drug House
Belgard Road
IRL-Tallaght-Dublin 24
Tel. : +353 1 462 1853

Italia
SANOFI WINTHROP S.P.A.
Via G.B. Piranesi, 38
I-20137 Milano
Tel. : +39 02 739 41

Luxembourg/Luxemburg
S.A. SANOFI PHARMA N.V.
Avenue de la Métrologie, 5 /
Metrologielaan, 5
B-1130 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Belgium
Tel. : +32 2 240 06 30

Nederland
SANOFI B.V.
Govert van Wijnkade 48
NL-3144 EG Maassluis
Tel. : +31 10 593 12 11

Österreich
SANOFI WINTHROP GES.M.B.H.
Koppstrasse 116
A-1160 Wien
Tel. : +43 1 49 50 200 0

Portugal
SANOFI WINTHROP
PRODUTOS FARMACÊUTICOS, LDA.
Apartado 4
P-2775 Carcavelos
Tel. : +351 1 445 88 00

Suomi/Finland
OY SANOFI WINTHROP AB
Vattuniemenranta 2/
Hallonnässtranden 2
FIN-00210 Helsinki/Helsingfors
Puh/Tel. : +358 9 86 23 33 00

Sverige
SANOFI WINTHROP AB
Pyramidvägen 2B
Box 1403
S-171 27 Solna
Tel. : +46 8 470 18 00

United Kingdom
SANOFI WINTHROP LTD
One Onslow Street
Guildford
Surrey GU1 4YS-UK
Tel. : +44 1483 505515

99A1411

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(2651354/1) Roma Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.